

## PUNTOS SOBRESALIENTES DE LA FICHA TÉCNICA

Estos puntos sobresaliente no incluyen la información que se necesita para usar BAFIERTAM de forma segura y eficaz. Ver la versión completa de la ficha técnica de BAFIERTAM.

**BAFIERTAM® (fumarato de monometilo) cápsulas de liberación sostenida, para uso oral**  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2013

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones, Linfopenia (5.4)	12/2023
Advertencias y precauciones, Reacciones gastrointestinales graves (5.7)	12/2023

### INDICACIONES Y USO

BAFIERTAM está indicado para el tratamiento de las formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), tales como el síndrome clínico aislado, la forma recurrente-remite y la forma progresiva secundaria, en adultos. (1)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Se requieren análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM (2.1)
- Dosis inicial: 95 mg dos veces al día, por vía oral, durante 7 días (2.2)
- Dosis de mantenimiento después de 7 días: 190 mg (administradas como dos cápsulas de 95 mg) dos veces al día, por vía oral (2.2)
- Trague las cápsulas de BAFIERTAM enteras e intactas. No triture, mastique ni mezcle el contenido con alimentos. (2.3)
- Tome BAFIERTAM con o sin comida (2.3)

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas de liberación sostenida: 95 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al fumarato de monometilo, fumarato de dimetilo, fumarato de diroximel o a cualquiera de los excipientes de BAFIERTAM

- Coadministración con fumarato de dimetilo o fumarato de diroximel (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y angioedema: suspender y no reiniciar BAFIERTAM si estas se producen. (5.1)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): suspender BAFIERTAM al primer signo o síntoma que sugiera la presencia de LMP. (5.2)
- Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves: considerar suspender BAFIERTAM en casos de infección grave hasta que la infección se haya resuelto. (5.3)
- Linfopenia: realizar un hemograma completo que incluya un conteo de linfocitos antes de iniciar BAFIERTAM, después de 6 meses y cada 6 a 12 meses de ahí en adelante. Considere interrumpir la administración de BAFIERTAM si el conteo de linfocitos <0.5 x 10<sup>9</sup>/l persiste durante más de seis meses. (5.4)
- Lesión hepática: Obtenga los niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes de iniciar BAFIERTAM y durante el tratamiento, según sea clínicamente indicado. Descontinúe BAFIERTAM si se sospecha que éste ha inducido una lesión hepática clínicamente significativa. (5.5)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia para el fumarato de dimetilo [el profármaco de BAFIERTAM] ≥10% y ≥2% más que placebo) fueron eritema, dolor abdominal, diarrea y náuseas. (6.1)

**Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Banner Life Sciences al teléfono libre de cargos 1-866-MMF- 95MG o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: de acuerdo con los datos en animales, puede causar daño fetal. (8.1)

**Ver la sección núm. 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la rotulación aprobada por la FDA para el paciente.12/2023**

Revisado: 12/2023

## VERSIÓN COMPLETA DE LA FICHA TÉCNICA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM
- Información sobre la dosificación
- Instrucciones para la administración
- Análisis de sangre para evaluar la seguridad luego de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y angioedema
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves
- Linfopenia
- Lesión hepática
- Eritema
- Reacciones gastrointestinales graves

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia de los ensayos clínicos
- Experiencia durante la postcomercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fumarato de dimetilo o fumarato de diroximel concomitantes

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- Toxicología y/o farmacología animal

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 SUMINISTRO/ALMACENAJE Y MANEJO

- Cómo se suministra
- Almacenaje y manejo

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa no están enumeradas.

## VERSIÓN COMPLETA DE LA FICHA TÉCNICA

### 1 INDICACIONES Y USO

BAFIERTAM está indicado para el tratamiento de las formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), tales como el síndrome clínico aislado, la forma recurrente-remite y la forma progresiva secundaria, en adultos.

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM

Obtenga lo siguiente antes del tratamiento con BAFIERTAM:

- Un hemograma completo (CBC), incluyendo un conteo de linfocitos [ver Advertencias y precauciones (5.4)].
- Niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

#### 2.2 Información de dosificación

La dosis inicial de BAFIERTAM es de 95 mg dos veces al día, por vía oral, durante 7 días. Después de 7 días, la dosis se debe aumentar a la dosis de mantenimiento de 190 mg (administrados como dos cápsulas de 95 mg) dos veces al día, por vía oral. Puede considerarse la reducción temporal de la dosis a 95 mg dos veces al día para las personas que no toleren la dosis de mantenimiento. En un plazo de 4 semanas, debe reanudarse la dosis recomendada de 190 mg dos veces al día. Debe considerarse descontinuar BAFIERTAM en pacientes que no puedan tolerar volver a la dosis de mantenimiento. La administración de aspirina sin cubierta entérica (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la dosis de BAFIERTAM puede reducir la incidencia o la gravedad del eritema [ver Farmacología clínica (12.3)].

#### 2.3 Instrucciones para la administración

Trague las cápsulas de BAFIERTAM enteras e intactas. No triture, mastique ni mezcle el contenido con alimentos. BAFIERTAM se puede tomar con o sin alimentos.

#### 2.4 Pruebas sanguíneas para evaluar la seguridad después de iniciar BAFIERTAM

Obtenga un hemograma completo (CBC), incluyendo un conteo de linfocitos, 6 meses después de iniciar BAFIERTAM y luego cada 6 a 12 meses de ahí en adelante, según indicación clínica

[ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Obtenga los niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total durante el tratamiento con BAFIERTAM, según indicación clínica [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

BAFIERTAM está disponible en forma de cápsulas de gelatina blandas de liberación sostenida que contienen 95 mg de fumarato de monometilo. La cápsula de 95 mg es blanca, opaca, ovalada, recubierta e impresa con un "95" en tinta negra en la superficie.

### 4 CONTRAINDICACIONES

BAFIERTAM está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad conocida al fumarato de monometilo, fumarato de dimetilo, fumarato de diroximel o a cualquiera de los excipientes de BAFIERTAM. Las reacciones pueden incluir anafilaxia o angioedema [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- que están tomando fumarato de dimetilo o fumarato de diroximel [ver Interacciones farmacológicas (7.1)].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Anafilaxia y angioedema

BAFIERTAM puede causar anafilaxia y angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y síntomas en pacientes que toman fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM) han incluido dificultad para respirar, urticaria e hinchazón de la garganta y la lengua. Se debe instruir a los pacientes para que descontinúen el tratamiento con BAFIERTAM y busquen atención médica inmediata si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

#### 5.2 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se ha presentado en pacientes con EM tratados con fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM). La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (VJC) que normalmente sólo se presenta en pacientes inmunocomprometidos y que suele causar la muerte o una discapacidad grave.

Un caso fatal de LMP ocurrió en un paciente que recibió fumarato de dimetilo durante 4 años mientras estaba inscrito en un ensayo clínico.

Durante el ensayo clínico, el paciente experimentó linfopenia prolongada (contaje de linfocitos predominantemente  $<0.5 \times 10^9/l$  durante 3.5 años) mientras tomaba fumarato de dimetilo [ver *Advertencias y precauciones* (5.4)]. El paciente no tenía ninguna otra enfermedad sistémica identificada que comprometiera la función del sistema inmunológico y no había sido tratado previamente con natalizumab, que tiene una relación conocida con la LMP. La paciente tampoco estaba tomando ningún medicamento inmunosupresor o inmunomodulador simultáneamente.

La LMP también se ha presentado en pacientes que tomaban fumarato de dimetilo en el contexto de la postcomercialización en presencia de linfopenia. ( $<0.9 \times 10^9/l$ ). Aunque la función de la linfopenia en estos casos es incierta, los casos de LMP se han presentado predominantemente en pacientes con contajes de linfocitos  $<0.8 \times 10^9/l$  que persisten por más de 6 meses.

Al primer signo o síntoma sugestivo de LMP, suspenda BAFIERTAM y realice una evaluación diagnóstica adecuada. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Los hallazgos en las imágenes por resonancia magnética (RMN) pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Se han reportado casos de LMP diagnosticados con base en los hallazgos de la RMN y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con la LMP. Muchos de estos pacientes presentaron posteriormente síntomas de LMP. Por lo tanto, el monitoreo con RMN de signos que puedan ser compatibles con LMP puede ser útil, y cualquier hallazgo sospechoso debe conducir a una investigación adicional para permitir un diagnóstico temprano de LMP, si está presente. Se ha reportado una mortalidad y morbilidad menores relacionadas con la LMP tras la discontinuación de otro medicamento para la EM asociado a la LMP en pacientes con LMP que inicialmente eran asintomáticos en comparación con pacientes con LMP que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. No se sabe si estas diferencias se deben a la detección temprana y a la discontinuación del tratamiento de la EM o a diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

### 5.3 Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves

Se han presentado casos graves de herpes zóster con fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM), incluyendo herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes que están recibiendo BAFIERTAM para detectar signos y síntomas de herpes zóster. Si se presenta herpes zóster, se debe administrar el tratamiento adecuado para esta infección.

Se han presentado otras infecciones oportunistas graves con fumarato de dimetilo, incluyendo casos de infecciones virales graves (virus del herpes simple, virus del Nilo Occidental, citomegalovirus), fúngicas (*Candida* y *Aspergillus*) y bacterianas (*Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*). Estas infecciones se han reportado en pacientes con contajes absolutos de linfocitos (CAL) reducidos, así como en pacientes con CAL normales. Estas infecciones han afectado al cerebro, las meninges, la médula espinal, el tracto gastrointestinal, los pulmones, la piel, los ojos y los oídos. Los pacientes con síntomas y signos consistentes con cualquiera de estas infecciones deben someterse rápidamente a una evaluación diagnóstica y recibir un tratamiento adecuado.

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

### 5.4 Linfopenia

BAFIERTAM puede reducir los contajes de linfocitos. En los ensayos controlados con placebo de EM con fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM), los contajes medios de linfocitos disminuyeron en aproximadamente un 30% durante el primer año de tratamiento con fumarato de dimetilo y luego se mantuvieron estables. Cuatro semanas después de dejar de tomar fumarato de dimetilo, los contajes medios de linfocitos aumentaron, pero no volvieron a los valores basales. El seis por ciento (6%) de los pacientes que tomaban fumarato de dimetilo y  $<1\%$  de los pacientes que tomaban placebo experimentaron contajes 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 fumarato de dimetilo o con placebo, respectivamente. No hubo una incidencia mayor de infecciones graves observadas en pacientes con un contaje de linfocitos  $<0.8 \times 10^9/l$  o  $<0.5 \times 10^9/l$  en ensayos controlados, aunque un paciente en un estudio de prolongación desarrolló LMP en el contexto de una linfopenia prolongada (contajes de linfocitos predominantemente  $<0.5 \times 10^9/l$  durante 3.5 años) [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].

En ensayos clínicos controlados y no controlados con fumarato de dimetilo, el 2% de los pacientes experimentaron linfopenia grave y prolongada (definida como contaje de linfocitos  $<0.5 \times 10^9/l$  durante al menos seis meses); en este grupo de pacientes, la mayoría de los contajes de linfocitos permanecieron  $<0.5 \times 10^9/l$  en la terapia continuada. En estos pacientes con linfopenia grave y prolongada, la mediana de tiempo transcurrido hasta que los contajes de linfocitos volvieran a la normalidad tras discontinuar el fumarato de dimetilo fue de 96.0 semanas.

En estos estudios clínicos controlados y no controlados, entre los pacientes que no experimentaron linfopenia grave y prolongada durante el tratamiento, la mediana de los tiempos para que los contajes de linfocitos volvieran a la normalidad después de discontinuar el fumarato de dimetilo fueron los siguientes:

- 4.3 semanas en pacientes con linfopenia leve (contaje de linfocitos  $\geq 0.8 \times 10^9/l$ ) al momento de la discontinuación,
- 10.0 semanas en pacientes con linfopenia moderada (contaje de linfocitos de  $0.5 \times 10^9/l$  a  $<0.8 \times 10^9/l$ ) al momento de la discontinuación, y
- 16.7 semanas en pacientes con linfopenia grave (contaje de linfocitos  $<0.5 \times 10^9/l$ ) al momento de la discontinuación.

Ni BAFIERTAM ni el fumarato de dimetilo se han estudiado en pacientes con contajes bajos de linfocitos preexistentes.

Obtenga un hemograma completo, incluyendo un contaje de linfocitos, antes de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM, 6 meses después de iniciar el tratamiento, y luego cada 6 a 12 meses de ahí en adelante, y según esté clínicamente indicado. Considere la interrupción de BAFIERTAM en pacientes con contajes de linfocitos inferiores a  $0.5 \times 10^9/l$  que persistan durante más de seis meses. Dado el potencial de demora en la recuperación de los contajes de linfocitos, siga obteniendo contajes de linfocitos hasta su recuperación si BAFIERTAM se discontinúa o interrumpe debido a linfopenia. Considere suspender el tratamiento de los pacientes con infecciones graves hasta su resolución. Las decisiones sobre reiniciar BAFIERTAM o no deben tomarse de acuerdo con las circunstancias clínicas particulares del paciente.

### 5.5 Lesión hepática

Se han reportado casos clínicamente significativos de lesión hepática en pacientes tratados con fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM) en el contexto de la postcomercialización. El inicio ha fluctuado desde unos pocos días hasta varios meses después del comienzo del tratamiento con fumarato de dimetilo. Se han observado signos y síntomas de lesión hepática, incluyendo elevación de las aminotransferasas séricas a más de 5 veces el límite superior de lo normal y elevación de la bilirrubina total a más de 2 veces el límite superior de lo normal. Estas anomalías se resolvieron al discontinuar el tratamiento. Algunos casos requirieron hospitalización. Ninguno de los casos reportados tuvo como resultado una insuficiencia hepática, un trasplante de hígado o la muerte. Sin embargo, la combinación de nuevas elevaciones de las aminotransferasas séricas con un aumento de los niveles de bilirrubina causado por la lesión hepatocelular inducida por el fármaco es un factor predictivo importante de lesión hepática grave que puede conducir a insuficiencia hepática aguda, trasplante de hígado o muerte en algunos pacientes.

Se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas (la mayoría no superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad) durante ensayos controlados con fumarato de dimetilo [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

Obtenga los niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina total antes del tratamiento con BAFIERTAM y durante el mismo, según se indique clínicamente. Descontinúe BAFIERTAM si se sospecha lesión hepática clínicamente significativa inducida por BAFIERTAM.

### 5.6 Eritema

BAFIERTAM puede causar eritema (por ejemplo calor, enrojecimiento, picor y/o sensación de quemazón). En ensayos clínicos con fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM), el 40% de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo experimentaron eritema. Por lo general, los síntomas de eritema comenzaron poco después de iniciar el tratamiento con fumarato de dimetilo y usualmente mejoraron o se resolvieron con el transcurso del tiempo. En la mayoría de los pacientes que experimentaron eritema, éste fue de gravedad leve o moderada. El tres por ciento (3%) de los pacientes discontinuaron el uso de fumarato de dimetilo por eritema, y  $<1\%$  tuvieron síntomas graves de eritema que no pusieron en peligro la vida, pero condujeron a la hospitalización. Los estudios con fumarato de dimetilo muestran que la administración de aspirina sin cubierta entérica (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la dosis puede reducir la incidencia o la gravedad del eritema [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. En los estudios de BAFIERTAM, la presencia de alimentos no influyó en la incidencia de eritema.

### 5.7 Reacciones gastrointestinales graves

Se han reportado reacciones gastrointestinales graves, incluyendo perforación, ulceración, hemorragia y obstrucción, algunas con resultados fatales, en el contexto de la postcomercialización con el uso de ésteres de ácido fumárico, incluyendo fumarato de dimetilo, con o sin uso simultáneo de aspirina. La mayoría de estos eventos se han presentado dentro de los 6 meses después del inicio del tratamiento con éster de ácido fumárico. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales graves fue del 1% en pacientes tratados con fumarato de dimetilo; estos eventos, ninguno de los cuales fue mortal, incluyeron vómitos (0.3%) y dolor abdominal (0.3%) [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

Monitoree a los pacientes, evalúelos rápidamente y suspenda BAFIERTAM en caso de signos y síntomas gastrointestinales graves nuevos o que empeoren.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones de la rotulación:

- anafilaxia y angioedema [ver Advertencias y precauciones (5.1)]
- leucoencefalopatía multifocal progresiva [ver Advertencias y precauciones (5.2)]
- herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves [ver Advertencias y precauciones (5.3)]
- linfopenia [ver Advertencias y precauciones (5.4)]
- lesión hepática [ver Advertencias y precauciones (5.5)]
- eritema [ver Advertencias y precauciones (5.6)]
- reacciones gastrointestinales graves [ver Advertencias y precauciones (5.7)]

### 6.1 Experiencia de los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en las siguientes secciones se obtuvieron utilizando cápsulas de liberación sostenida de fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM).

#### Reacciones adversas en ensayos con fumarato de dimetilo controlados con placebo

En los dos estudios bien controlados que demuestran la eficacia, 1529 pacientes recibieron fumarato de dimetilo con una exposición general de 2244 personas-años [ver Estudios clínicos (14)].

Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 1 a continuación se basan en la información de seguridad de 769 pacientes tratados con fumarato de dimetilo de 240 mg dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más que el placebo) del fumarato de dimetilo fueron eritema, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

**Tabla 1: Reacciones adversas al fumarato de dimetilo reportadas en los estudios 1 y 2 con una incidencia  $\geq 2\%$  superior a la del placebo**

Reacción adversa	Fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día N=769 %	Placebo (N=771) %
Eritema	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náuseas	12	9
Vómitos	9	5
Picazón	8	4
Salpullido	8	3
Presencia de albúmina en la orina	6	4
Eritema	5	1
Dispepsia	5	3
Aumento de la aspartato aminotransferasa	4	2
Linfopenia	2	<1

#### Gastrointestinal

El fumarato de dimetilo causó eventos gastrointestinales (es decir, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dispepsia). En ensayos clínicos, la incidencia de eventos gastrointestinales fue mayor al principio del tratamiento (principalmente durante el primer mes) y, por lo general, disminuyó con el tiempo en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo en comparación con placebo. El cuatro por ciento (4%) de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo y menos del 1% de los pacientes tratados con placebo descontinuaron el tratamiento debido a eventos gastrointestinales. La incidencia de eventos gastrointestinales graves fue del 1% en pacientes de ensayos clínicos tratados tanto con fumarato de dimetilo; estos eventos, ninguno de los cuales fue mortal, incluyeron vómitos (0.3%) y dolor abdominal (0.3%).

#### Transaminasas hepáticas

Se observó un aumento de la incidencia de elevaciones de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con fumarato de dimetilo en ensayos clínicos principalmente durante los primeros seis meses de tratamiento, y la mayoría de los pacientes con elevaciones tenían niveles  $<3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se presentaron elevaciones de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa hasta  $\geq 3$  veces el LSN en un pequeño número de pacientes tratados tanto con fumarato de dimetilo como con placebo, y se balancearon entre los grupos. No hubo elevaciones de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN con elevaciones concomitantes de la bilirrubina total  $>2$  veces el LSN. Las interrupciones debidas a transaminasas hepáticas elevadas fueron  $<1\%$ , y fueron similares en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo o placebo.

#### Eosinofilia

Se observó un aumento transitorio de los contajes medios de eosinófilos durante los 2 primeros meses de tratamiento con fumarato de dimetilo.

#### Reacciones adversas en estudios con BAFIERTAM (fumarato de monometilo)

En estudios clínicos, un total de 178 sujetos saludables han recibido dosis únicas de

BAFIERTAM. El perfil de reacciones adversas de BAFIERTAM fue consistente con la experiencia en los ensayos clínicos controlados con placebo con fumarato de dimetilo. Tomar BAFIERTAM sin alimentos puede reducir la incidencia de eventos gastrointestinales.

### 6.2 Experiencia durante la postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda; perforación gastrointestinal, ulceración, obstrucción y hemorragia [ver Advertencias y precauciones (5.7)]

Trastornos hepatobiliares: anomalías de la función hepática (elevaciones de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN con elevaciones concomitantes de la bilirrubina total  $>2$  veces el LSN) [ver Advertencias y precauciones (5.5)]

Infecciones e infestaciones: Infección por herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves [ver Advertencias y precauciones (5.3)]

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: rinorrea

Piel y subcutáneos: alopecia

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Fumarato de dimetilo o fumarato de diroximel concomitantes

Tanto el fumarato de dimetilo como el fumarato de diroximel se metabolizan directamente a fumarato de monometilo. Por lo tanto, BAFIERTAM está contraindicado en pacientes que estén tomando fumarato de dimetilo o fumarato de diroximel. BAFIERTAM puede iniciarse al día siguiente de dejar de recibir cualquiera de estos fármacos.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a BAFIERTAM durante el embarazo. Se alienta a las mujeres embarazadas expuestas a BAFIERTAM y a los proveedores de atención de la salud a que se comuniquen con Banner Life Sciences llamando al 1-866-MMF-95MG (1-866-663-9564).

#### Resumen de riesgos

No existen datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de BAFIERTAM o del fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM) en mujeres embarazadas. En animales, se observaron efectos adversos sobre la supervivencia, el crecimiento, la maduración sexual y la función neuroconductual de las crías cuando se administró fumarato de dimetilo (FDM) durante el embarazo y la lactancia a dosis clínicamente relevantes. [ver Datos].

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

#### Datos

##### Datos en animales

En ratas a las que se administró FDM por vía oral (0, 25, 100 y 250 mg/kg/día) a lo largo de la organogénesis, se observó toxicidad embriofetal (reducción del peso corporal del feto y retraso en la osificación) con la dosis más alta probada. Esta dosis también produjo evidencia de toxicidad materna (reducción del peso corporal). La exposición plasmática (ABC) del fumarato de monometilo (FMM), el principal metabolito circulante, a la dosis sin efecto es aproximadamente tres veces superior a la de los seres humanos a la dosis humana recomendada (DHR) de FMM (380 mg/día). En conejos a los que se administró FDM por vía oral (0, 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 probada. El ABC plasmático de FMM a la dosis sin efecto es aproximadamente 5 veces mayor que en humanos a la DHR de FMM.

La administración oral de FDM (0, 25, 100 y 250 mg/kg/día) a ratas durante toda la organogénesis y la lactancia produjo un aumento de la letalidad, reducciones persistentes del peso corporal, retraso de la maduración sexual (crias macho y hembra) y reducción del peso testicular en la dosis más alta probada. Se observaron alteraciones neuroconductuales en todas las dosis. No se identificó una dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo. La dosis más baja probada se asoció con un ABC plasmático para FMM inferior al de los humanos en la DHR de FMM.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de FDM o FMM en la leche materna. Se desconocen los efectos en el lactante y en la producción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de BAFIERTAM de la madre y cualquier efecto adverso potencial del medicamento o de la condición materna subyacente sobre el lactante amamantado.

## 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en los pacientes pediátricos.

### Datos sobre toxicidad en animales jóvenes

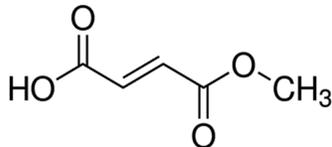
La administración oral del fumarato de monometilo (FMM) (0, 40, 100 o 250 mg/kg/día) a ratas juveniles desde el día postnatal 28 al 70 produjo una reducción del peso corporal y del crecimiento óseo, un retraso de la maduración sexual en las hembras y efectos tubulares renales (células exfoliadas o degeneración) y gastrointestinales (hiperqueratosis o hiperplasia estomacal no glandular) en todas las dosis probadas excepto en la más baja. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo neuroconductual.

## 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos del fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM) y de BAFIERTAM no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

## 11 DESCRIPCIÓN

BAFIERTAM contiene el ingrediente activo fumarato de monometilo, que es un éster monometílico insaturado. También se le conoce por su nombre químico, éster monometílico de ácido fumárico, (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>). Tiene la siguiente estructura:



El fumarato de monometilo es un polvo blanco o blanquecino muy soluble en agua con una masa molecular de 130.10.

BAFIERTAM se suministra en forma de cápsulas de gelatina blandas de liberación sostenida para administración oral, que contienen 95 mg de fumarato de monometilo y que consisten de los siguientes ingredientes inactivos: caprilato/caprato de glicerilo; ácido láctico; polietilenglicol 40 derivado de aceite de ricino hidrogenado, y povidona K30. La cubierta de la cápsula, impresa con tinta negra, contiene los siguientes ingredientes inactivos: gelatina; solución de sorbitanos y sorbitol, y dióxido de titanio. El sistema de recubrimiento incluye los siguientes ingredientes inactivos: sílice coloidal anhidro, monoglicéridos y diglicéridos de tipo GMCC 1, hipromelosa de tipo 2910, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, polietilenglicol (MW=400), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, bicarbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio y citrato de trietilo.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo por el que el fumarato de monometilo (FMM) ejerce su efecto terapéutico en la esclerosis múltiple. Se ha demostrado que el FMM activa la vía 2 (Nrf2) del factor nuclear similar al (derivado de eritroide 2) *in vitro* e *in vivo* en animales y seres humanos. La vía Nrf2 está involucrada en la respuesta celular al estrés oxidativo. El FMM se ha identificado como un agonista del receptor del ácido nicotínico *in vitro*.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio QT exhaustivo controlado con placebo y llevado a cabo en sujetos sanos con fumarato de dimetilo [el profármaco de BAFIERTAM], no hubo evidencia de que el fumarato de dimetilo causara una prolongación del intervalo QT de relevancia clínica (es decir, el límite superior del intervalo de confianza del 90% para el mayor QTc ajustado con placebo y con corrección de referencia fue menor de 10 ms).

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del fumarato de monometilo se ha caracterizado previamente tras la administración oral de su profármaco, el fumarato de dimetilo, en forma de cápsulas de liberación sostenida, en sujetos sanos y en sujetos con esclerosis múltiple. Después de su administración oral, el fumarato de dimetilo experimenta una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en su metabolito activo, el fumarato de monometilo (FMM). Se obtuvieron datos farmacocinéticos adicionales del fumarato de monometilo tras la administración oral de BAFIERTAM, las cápsulas de liberación sostenida de fumarato de monometilo, en sujetos sanos.

#### Absorción

Tras la administración oral de BAFIERTAM 190 mg (dos cápsulas de liberación sostenida de 95 mg de fumarato de monometilo) en ayunas, la mediana de la T<sub>máx</sub> del FMM es de 4.03 horas, y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) y la exposición global (ABC) del fumarato de monometilo son bioequivalentes a las obtenidas tras la administración oral de 240 mg de fumarato de dimetilo en cápsulas de liberación sostenida.

Una comida rica en grasas y calorías no afectó significativamente la exposición plasmática global del fumarato de monometilo (ABC), pero redujo la C<sub>máx</sub> del FMM en un 20%, con una absorción prolongada. La mediana de la T<sub>máx</sub> del FMM se atrasó de aproximadamente 4.0 horas a 11 horas por una comida rica en grasas.

#### Distribución

A partir de estudios con fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM), se demuestra que el volumen aparente de distribución de FMM varía entre 53 y 73 l en sujetos sanos. La unión a proteínas plasmáticas humanas del FMM es del 27% al 45% y es independiente de la concentración.

#### Eliminación

##### Metabolismo

En humanos, el metabolismo del FMM se realiza a través del ciclo del ácido tricarbóxico (ATC), sin que se involucre el sistema del citocromo P450 (CYP450). El FMM, los ácidos fumárico y cítrico y la glucosa son los principales metabolitos del FMM plasmático.

##### Excreción

A partir de estudios con fumarato de dimetilo (el profármaco de BAFIERTAM), la exhalación de CO<sub>2</sub> es la vía principal de eliminación, representando aproximadamente el 60% de la dosis de fumarato de dimetilo. La eliminación renal y fecal son vías de eliminación menores para el FMM, representando el 16% y el 1% de la dosis de fumarato de dimetilo, respectivamente. Se hallaron trazas de FMM inalterado en la orina.

La semivida plasmática del FMM es de aproximadamente 0.5 horas y no hay FMM circulante a las 24 horas en la mayoría de los individuos tras la administración oral de BAFIERTAM 190 mg (dos cápsulas de liberación sostenida de 95 mg de fumarato de monometilo) en ayunas. La acumulación de FMM no se produce con dosis múltiples de fumarato de dimetilo.

#### Poblaciones específicas

No se requiere un ajuste de la dosis por diferencias en el peso corporal, el sexo y la edad.

No se han llevado a cabo estudios en sujetos con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, no se esperaría que ninguna de estas condiciones afectara a la exposición plasmática al FMM y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

#### Estudios de interacciones farmacológicas

No se identificaron posibles interacciones farmacológicas con fumarato de dimetilo o FMM en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción del CYP, ni en los estudios de glicoproteína P. Las dosis únicas de interferón beta-1a o acetato de glatiramer no alteraron la farmacocinética del FMM. La aspirina, administrada unos 30 minutos antes del fumarato de dimetilo, no alteró la farmacocinética del FMM.

#### Anticonceptivos orales

La coadministración del profármaco de BAFIERTAM, fumarato de dimetilo, con un anticonceptivo oral combinado (norelgestromina y etinilestradiol) no produjo efectos relevantes en la exposición a los anticonceptivos orales. No se han llevado a cabo estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad del fumarato de dimetilo (FDM) en ratones y ratas. En ratones, la administración oral de FDM (0, 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día) durante un máximo de dos años produjo un aumento de los tumores no glandulares de estómago (preestómago) y riñón: carcinomas de células escamosas y papilomas del preestómago en machos y hembras a 200 y 400 mg/kg/día; leiomiomas del preestómago a 400 mg/kg/día en machos y hembras; adenomas y carcinomas tubulares renales a 200 y 400 mg/kg/día en machos, y adenomas tubulares renales a 400 mg/kg/día en hembras. La exposición plasmática al FMM (ABC) a la dosis más alta no asociada a tumores en ratones (75 mg/kg/día) fue similar a la de los seres humanos a la dosis humana recomendada (DHR) de FMM (380 mg/día).

En ratas, la administración oral de FDM (0, 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día) durante un período de hasta dos años produjo un aumento de los carcinomas de células escamosas y papilomas del preestómago a todas las dosis probadas en machos y hembras, y de los adenomas de células intersticiales testiculares (Leydig) a 100 y 150 mg/kg/día. El ABC plasmático del FMM a la dosis más baja probada fue menor que el de la DHR del FMM en humanos.

#### Mutagénesis

El fumarato de monometilo (FMM) no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames). El FMM fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos de sangre periférica en ausencia de activación metabólica. El FDM no fue clastogénico en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en la rata.

#### Deterioro de la fertilidad

En ratas macho, la administración oral de FDM (0, 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 de espermatozoides no móviles con las dosis media y alta. La dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el espermatozoides es similar a la dosis humana recomendada (DHR) de FDM (480 mg/día) sobre una base de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). FMM (380 mg/día) es bioequivalente a FDM (480 mg/día).

En ratas hembra, la administración oral de FDM (0, 20, 100 y 250 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y continuando hasta el día 7 de gestación causó la interrupción del ciclo estral y aumentos en la embriotalidad a la dosis más alta probada. La dosis más alta no asociada a efectos adversos (100 mg/kg/día) es el doble de la DHR para el FDM sobre una base de mg/m<sup>2</sup>. FMM (380 mg/día) es bioequivalente a FDM (480 mg/día).

Se observó toxicidad testicular (degeneración del epitelio germinal, atrofia, hipospermia y/o hiperplasia) a dosis clínicamente relevantes en ratones, ratas y perros en estudios de toxicidad oral subcrónica y crónica del FDM, y en un estudio de toxicidad oral crónica que evaluó una combinación de cuatro ésteres de ácido fumárico (incluyendo el FDM) en ratas.

### 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Se observó toxicidad renal tras la administración oral repetida de fumarato de dimetilo (FDM) en ratones, ratas, perros y monos. Se observó una regeneración de los epitelios tubulares renales, sugestiva de lesión epitelial tubular, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas con dosificación durante un máximo de dos años. Se observó atrofia cortical y fibrosis intersticial en perros y monos con dosis mayores de 5 mg/kg/día. En monos, la dosis más alta probada (75 mg/kg/día) se asoció con necrosis unicelular y fibrosis intersticial multifocal y difusa, lo que indica una pérdida irreversible del tejido y la función renales. En perros y monos, la dosis de 5 mg/kg/día se asoció con exposiciones plasmáticas al FMM menores o similares a las de los seres humanos a la dosis humana recomendada (DHR) de FMM (380 mg/día).

Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia y gravedad de la degeneración retiniana en ratones tras la administración oral de FDM durante un máximo de dos años a dosis mayores a 75 mg/kg/día, una dosis asociada con una exposición plasmática al FMM (ABC) similar a la de los seres humanos a la DHR del FMM (380 mg/día).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de BAFIERTAM se basa en estudios de biodisponibilidad en sujetos sanos en los que se compararon cápsulas orales de liberación sostenida de fumarato de dimetilo con cápsulas de liberación sostenida de BAFIERTAM [ver Farmacología clínica (12.3)].

Los estudios clínicos descritos a continuación se llevaron a cabo usando fumarato de dimetilo.

La eficacia y seguridad del fumarato de dimetilo se demostró en dos estudios (estudios 1 y 2) que evaluaron el fumarato de dimetilo tomado dos o tres veces al día en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite (EMRR). La dosis inicial de fumarato de dimetilo fue de 120 mg dos o tres veces al día durante los primeros 7 días, seguida de un aumento a 240 mg dos o tres veces al día. Ambos estudios incluyeron a pacientes que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior al ensayo o que se sometieron a una resonancia magnética (RMN) cerebral que demostró al menos una lesión con realce de gadolinio (Gd+) en las 6 semanas anteriores a la aleatorización. También se evaluó la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EEED) y los pacientes podían tener puntuaciones de 0 a 5. Se llevaron a cabo evaluaciones neurológicas al inicio, cada 3 meses y en el momento en que se sospechó una recaída. Se llevaron a cabo evaluaciones de RMN al inicio, en el mes 6 y en el año 1 y 2 en un subconjunto de pacientes (44 % en el Estudio 1 y 48 % en el Estudio 2).

### Estudio 1: Ensayo controlado con placebo en EMRR

El Estudio 1 fue un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo de 2 años de duración en 1234 pacientes con EMRR. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que recayeron a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluyeron el número de lesiones hiperintensas T2 nuevas o de reciente crecimiento, el número de lesiones hipointensas T1 nuevas, el número de lesiones Gd+, la tasa de recaída anualizada (TRA) y el tiempo 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 a la EEED basal (aumento de 1.5 puntos para los pacientes con EEED basal de 0) sostenido durante 12 semanas.

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

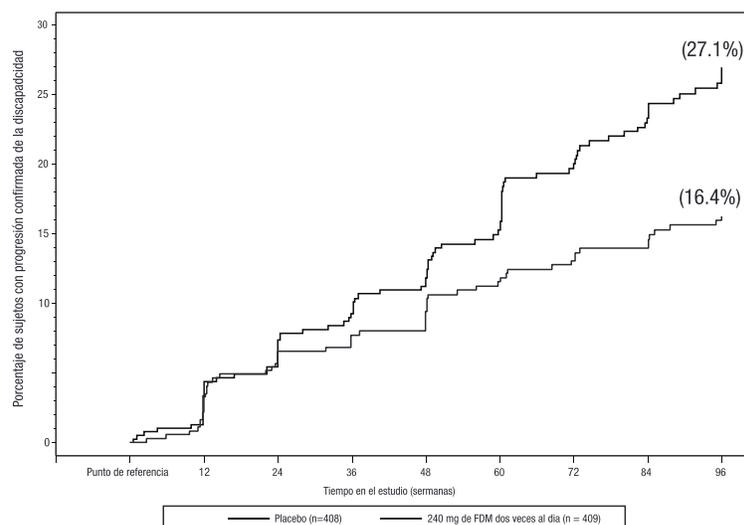
El fumarato de dimetilo tuvo un efecto estadísticamente significativo en todos los criterios de valoración descritos anteriormente y la dosis de 240 mg tres veces al día no mostró ningún beneficio adicional sobre la dosis de 240 mg dos veces al día de fumarato de dimetilo. Los resultados de este estudio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

**Tabla 2: Resultados clínicos y de la RMN del Estudio 1**

	fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día	Placebo	Valor P
<b>Criterios de valoración clínicos</b>	<b>N=410</b>	<b>N=408</b>	
Proporción de recaídas (criterio de valoración primario)	27%	46%	<0.0001
Reducción relativa del riesgo	49%		

Tasa anualizada de recaídas	0.172	0.364	<0.0001
Reducción relativa	53%		
Proporción con progresión de la discapacidad	16%	27%	0.0050
Reducción relativa del riesgo	38%		
<b>Criterios de valoración de la RMN</b>	<b>N=152</b>	<b>N=165</b>	
Número medio de lesiones T2 nuevas o de reciente crecimiento durante 2 años	2.6	17	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas o de reciente crecimiento	45%	27%	
Número de lesiones Gd+ a los 2 años	0.1 (0)	1.8 (0)	
Media (mediana)			
Porcentaje de sujetos con			
0 lesiones	93%	62%	
1 lesión	5%	10%	
2 lesiones	<1%	8%	
de 3 a 4 lesiones	0	9%	
5 o más lesiones	<1%	11%	
Reducción relativa de probabilidades (porcentaje)	90%		<0.0001
Número medio de nuevas lesiones hipointensas T1 durante 2 años	1.5	5.6	<0.0001

**Figura 1: Tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas (Estudio 1)**



NOTA: La progresión confirmada de la discapacidad se define como un aumento de al menos 1.0 puntos en la EDSS desde una EDSS basal  $\geq 1.0$  confirmado durante 12 semanas, o al menos un aumento de 1.5 puntos en la EDSS desde una EDSS basal de 0 confirmado durante 12 semanas

### Estudio 2: Ensayo controlado con placebo en EMRR

El Estudio 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de 2 años de duración, que también incluyó una rama de comparación de etiqueta abierta en pacientes con EMRR. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recaídas a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluían el número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o de nuevo crecimiento, el número de lesiones hipointensas en T1, el número de lesiones Gd+, la proporción de pacientes con recaída y el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad, tal y como se define en el Estudio 1.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día (n=359), recibir fumarato de dimetilo 240 mg tres veces al día (n=345), un estudio sin ocultación (n=350) o a recibir un placebo (n=363) durante un máximo de 2 años. La mediana de edad era de 37 años, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico era de 3 años y la mediana de la puntuación EEED al inicio del estudio era de 2.5. La mediana de tiempo 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 70% para los pacientes asignados a fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día, del 72% para los pacientes asignados a fumarato de dimetilo 240 mg tres veces al día y del 64% para los pacientes asignados a los grupos placebo.

El fumarato de dimetilo tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre los criterios de valoración de recaída y RMN descritos anteriormente. No hubo efectos estadísticamente significativos sobre la progresión de la discapacidad. La dosis de 240 mg de fumarato de dimetilo tres veces al día no brindó ningún beneficio adicional con respecto a la dosis de 240 mg de fumarato de dimetilo dos veces al día. Los resultados de este estudio (240 mg dos veces al día frente a placebo) se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Resultados clínicos y de la RMN del Estudio 2**

	umarato de dimetilo 240 mg dos veces al día	Placebo	Valor P
<b>Criterios de valoración clínicos</b>	<b>N=359</b>	<b>N=363</b>	
Tasa anualizada de recaídas	0.224	0.401	<0.0001
Reducción relativa	44%		
Proporción de recaídas	29%	41%	0.0020
Reducción relativa del riesgo	34%		
Proporción con progresión de la discapacidad	13%	17%	0.25
Reducción relativa del riesgo	21%		
<b>Criterios de valoración de la RMN</b>	<b>N=147</b>	<b>N=144</b>	
Número medio de lesiones T2 nuevas o de reciente crecimiento durante 2 años	5.1	17.4	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas o de reciente crecimiento	27%	12%	
Número de lesiones Gd+ a los 2 años	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
Media (mediana)			
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 relativa de probabilidades (porcentaje)	74%		<0.0001
Número medio de nuevas lesiones hipointensas T1 durante 2 años	3.0	7.0	<0.0001

## 16 SUMINISTRO/ALMACENAJE Y MANEJO

### 16.1 Cómo se suministra

BAFIERTAM está disponible en cápsulas de gelatina blandas de liberación sostenida que contienen 95 mg de fumarato de monometilo. Las cápsulas de 95 mg son blancas, opacas, ovaladas y llevan impreso un "95" en tinta negra en la superficie. BAFIERTAM está disponible de la siguiente manera:

Cápsulas de 95 mg: frasco de 120 cápsulas (NDC 69387-001-01).

### 16.2 Almacenaje y manejo

#### Frasco sin abrir

Almacene los frascos sin abrir en la nevera entre 35 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C). No congele. Bajo estas condiciones, BAFIERTAM es estable hasta la fecha de vencimiento que se indica en el envase.

#### Frasco abierto

Los frascos abiertos se pueden almacenar entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C); las oscilaciones entre 59 °F y 86 °F (entre 15 °C y 30 °C) están permitidas [ver Temperatura ambiente controlada según la USP]. Proteger las cápsulas de la luz. Almacenarlas en el envase original. Bajo estas condiciones, BAFIERTAM es estable durante 3 meses.

Las cápsulas se pueden deformar si se almacenan a temperaturas elevadas.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

#### Dosificación

Informe a los pacientes de que se les proporcionará una dosis de BAFIERTAM al

comenzar el tratamiento: tomar una cápsula para la dosis inicial de 7 días y dos cápsulas para la dosis de mantenimiento, ambas a tomarse dos veces al día. Informe a los pacientes que traguen las cápsulas de BAFIERTAM enteras e intactas. Informe a los pacientes que no trituren, mastiquen ni mezclen el contenido de las cápsulas con alimentos. Informe a los pacientes que BAFIERTAM puede tomarse con o sin alimentos [ver *Dosificación y administración* (2.2, 2.3)].

#### Anafilaxia y angioedema

Aconseje a los pacientes que interrumpan el tratamiento con BAFIERTAM y busquen atención médica si presentan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)].

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informe a los pacientes de que se ha presentado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibieron fumarato de dimetilo (el profármaco del fumarato de monometilo). Informe al paciente de que la LMP se caracteriza por una progresión de los déficits y suele conducir a la muerte o a una discapacidad grave a lo largo de semanas o meses. Advierta al paciente de la importancia de comunicarse con su proveedor de atención médica si desarrolla algún síntoma que sugiera la presencia de LMP. Informe al paciente de que los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteraciones de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].

#### Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves

Informe a los pacientes de que se han producido herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves en pacientes que recibieron fumarato de dimetilo. Advierta al paciente de la importancia de comunicarse con su proveedor de atención médica si desarrolla cualquier signo o sintoma asociado con herpes zóster u otras infecciones oportunistas graves [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)].

#### Contaje de linfocitos

Informe a los pacientes que BAFIERTAM puede causar una reducción en los contajes de linfocitos. Debe realizarse un análisis de sangre antes de comenzar la terapia. También se recomiendan análisis de sangre después de 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses de ahí en adelante, y según esté clínicamente indicado [ver *Advertencias y precauciones* (5.4), *Reacciones adversas* (6.1)].

#### Lesión hepática

Informe a los pacientes que BAFIERTAM puede causar lesiones hepáticas. Advierta a los pacientes tratados con BAFIERTAM que informen rápidamente a su proveedor de atención médica de cualquier síntoma que pueda indicar lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. Antes de que los pacientes comiencen la terapia y durante el tratamiento, deben realizarse análisis de sangre, según esté clínicamente indicado [ver *Advertencias y precauciones* (5.5)].

#### Eritema

Informe a los pacientes de que el eritema es una de las reacciones más comunes, especialmente al comienzo del tratamiento, y que puede disminuir con el tiempo. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan un eritema persistente y/o grave. Aconseje a los pacientes que experimenten eritema que tomar una aspirina sin recubrimiento entérico antes de tomar BAFIERTAM puede ayudar [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

#### Reacciones gastrointestinales (GI)

Informe a los pacientes de que los eventos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea y náuseas) son algunas de las reacciones adversas más comunes, especialmente al inicio de la terapia, y que pueden disminuir con el tiempo. Algunos pacientes pueden experimentar eventos gastrointestinales más graves. Aconseje a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica y dejen de tomar BAFIERTAM si experimentan hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, hemorragia rectal, diarrea con sangre, hematemesis) u otros efectos adversos gastrointestinales graves (por ejemplo, dolor abdominal intenso, vómitos y/o diarrea intensos). [ver *Advertencias y precauciones* (5.7)].

#### Embarazo y registro de embarazos

Advierta a las pacientes que si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras toman BAFIERTAM, se lo deben informar a su proveedor de atención médica. Informe a las pacientes que existe un registro de embarazos que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a BAFIERTAM durante el embarazo, y que pueden inscribirse llamando al 1-866-MMF-95MG (1-866-663-9564) [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Fabricado por:

Banner Life Sciences LLC, High Point, NC 27265

BAFIERTAM es una marca registrada de Banner Life Sciences LLC.

© Banner Life Sciences 2023