

ASPECTOS PRINCIPALES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos no incluyen toda la información necesaria para usar BAFIERTAM en forma segura y eficaz. Consulte la Información de prescripción para BAFIERTAM.

BAFIERTAM® (monometilfumarato) cápsulas de liberación lenta 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 recurrentes de la esclerosis múltiple (EM), incluidos el síndrome clínico aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad secundaria progresiva activa, en adultos (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Se requieren análisis de sangre antes del inicio de BAFIERTAM (2.1)
- Dosis inicial: 95 mg dos veces al día, por vía oral, durante 7 días (2.2)
- Dosis de mantenimiento después de los 7 días: 190 mg (administrados en dos cápsulas de 95 mg) dos veces al día, por vía oral (2.2)
- Las cápsulas de BAFIERTAM se deben tragar enteras e intactas. No triturar, masticar ni mezclar su contenido con alimentos. (2.3)
- Tomar BAFIERTAM con o sin alimentos (2.3)

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas de liberación lenta: 95 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al monometilfumarato, dimetilfumarato, diroximelfumarato o a cualquiera de los excipientes de BAFIERTAM

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Análisis de sangre previos al inicio del tratamiento con BAFIERTAM
- Información de dosificación
- Instrucciones de administración
- Análisis de sangre para evaluar la seguridad después del inicio del tratamiento con BAFIERTAM

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y angioedema
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves
- Linfopenia
- Daño hepático
- Sofocos
- Reacciones gastrointestinales graves

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Experiencia poscomercialización

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

BAFIERTAM está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de la esclerosis múltiple (EM), incluidos el síndrome clínico aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad secundaria progresiva activa, en adultos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Análisis de sangre previos al inicio del tratamiento con BAFIERTAM

Obtener lo siguiente antes del tratamiento con BAFIERTAM:

- Un hemograma completo que incluya recuento 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 95 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días. Después de los 7 días, la dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento de 190 mg (administrada en dos cápsulas de 95 mg) dos veces al día por vía oral. Es posible considerar reducciones temporarias a la dosis de 95 mg dos veces al día en personas que no toleran la dosis de mantenimiento. La dosis de 190 mg dos veces al día se debe reiniciar en un lapso de 4 semanas. Se debe considerar la interrupción de BAFIERTAM en pacientes que no toleran volver a la dosis de mantenimiento. La administración de aspirina sin recubrimiento entérico (dosis de hasta 325 mg) 30 minutos antes de la dosis de BAFIERTAM puede reducir la incidencia o la intensidad de los sofocos [ver Farmacología clínica (12.3)].

2.3 Instrucciones de administración

Las cápsulas de BAFIERTAM se deben tragar enteras e intactas. No triturar, masticar ni mezclar su contenido con alimentos. BAFIERTAM puede tomarse con o sin alimentos.

2.4 Análisis de sangre para evaluar la seguridad después del inicio del tratamiento con BAFIERTAM

Obtener un hemograma completo que incluya recuento de linfocitos 6 meses después del inicio del tratamiento con BAFIERTAM y luego cada 6 a 12 meses, según indicación clínica [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

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

- Administración concomitante de dimetilfumarato o diroximelfumarato (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y angioedema: en estos casos se debe interrumpir y no volver a iniciar el tratamiento con BAFIERTAM (5.1)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): suspender BAFIERTAM ante el primer signo o síntoma sospechoso de LMP (5.2)
- Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves: considerar la suspensión de BAFIERTAM en caso de una infección grave hasta que la misma se haya resuelto. (5.3)
- Linfopenia: obtener un hemograma completo que incluya un recuento de linfocitos antes de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM,
- a los 6 meses y luego cada 6 a 12 meses. Considerar la interrupción de BAFIERTAM si el recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9/l$ persiste por más de seis meses. (5.4)
- Daño hepático: obtener niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM y durante el mismo, según esté clínicamente indicado. Interrumpir el tratamiento con BAFIERTAM si se sospecha una lesión hepática clínicamente significativa inducida por el medicamento. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia para dimetilfumarato [el profármaco de BAFIERTAM] $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ más que con placebo) fueron sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas. (6.1)

Para notificar SUSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llamar a la línea gratuita de Banner Life Sciences al 1-866-MMF 95MG o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visitar www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazadas: según estudios en animales, podría causar daños fetales. (8.1)

Consultar 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES y la información para pacientes aprobada por la FDA.

Revisado: 2024-09

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Administración concomitante de dimetilfumarato o diroximelfumarato.

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, alteración de la fertilidad
- Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Presentación
- Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES

*Las secciones o subsecciones de la información de prescripción completa omitidas no figuran en la lista.

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

BAFIERTAM se encuentra disponible en cápsulas de gelatina blanda de liberación lenta que contienen 95 mg de monometilfumarato. La cápsula de 95 mg es blanca, opaca, ovalada, cubierta y tiene "95" impreso en tinta negra.

4 CONTRAINDICACIONES

BAFIERTAM está contraindicado en pacientes

- Con hipersensibilidad conocida al monometilfumarato, dimetilfumarato, diroximelfumarato o a cualquiera de los excipientes de BAFIERTAM. Las reacciones pueden incluir anafilaxia o angioedema [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- Que estén tomando dimetilfumarato o diroximelfumarato [ver Interacciones medicamentosas (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 de pacientes que toman dimetilfumarato (el profármaco de BAFIERTAM) incluyeron disnea, urticaria e hinchazón de la garganta y la lengua. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento con BAFIERTAM y buscar atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

5.2 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se observó leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con dimetilfumarato (el profármaco de BAFIERTAM). La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (VJC) que generalmente solo se observa en pacientes inmunocomprometidos, y que suele conducir a la muerte o a discapacidad grave. Se observó un caso fatal de LMP en un paciente que recibió dimetilfumarato durante 4 años mientras participaba en un ensayo clínico. Durante el ensayo, el paciente presentó linfopenia prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente $<0.5 \times 10^9/l$ por 3.5 años) mientras tomaba dimetilfumarato [ver Advertencias y precauciones (5.4)]. Al paciente no se le identificó ninguna otra afección sistémica que comprometiera la función del sistema inmunitario y no había recibido tratamiento previo con natalizumab, que tiene una asociación conocida a la LMP. El paciente tampoco estaba tomando ningún inmunosupresor ni inmunomodulador concomitante.

También se observó LMP en pacientes con linfopenia ($<0.9 \times 10^9/l$) que tomaban dimetilfumarato en un contexto de poscomercialización. Aunque el papel de la linfopenia en estos casos no es claro, la LMP se observó predominantemente en pacientes con recuentos linfocitarios $<0.8 \times 10^9/l$ persistente por más de 6 meses.

Ante el primer signo o síntoma sospechoso de LMP, suspender BAFIERTAM y realizar una evaluación diagnóstica adecuada. Los síntomas típicos asociados a la LMP son variados, progresan durante días a semanas e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que llevan a confusión y cambios de personalidad.

Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) pueden ser aparentes antes de los signos y síntomas clínicos. Se han notificado casos de LMP diagnosticados por hallazgos en la RM y detección de ADN de VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos y síntomas clínicos específicos de LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados a LMP. Muchos de ellos presentaron síntomas de LMP posteriormente. Por lo tanto, el seguimiento con RM de los signos que pudieran corresponder a LMP puede ser útil, y cualquier hallazgo sospechoso debe conducir a una investigación adicional para permitir un diagnóstico temprano de LMP. Se notificaron menores tasas de mortalidad y morbilidad relacionadas con la LMP después de la interrupción de otro medicamento para la EM asociado a LMP en pacientes con LMP inicialmente asintomáticos en comparación con pacientes con LMP que tenían los síntomas y signos clínicos característicos al momento del diagnóstico. No se sabe si estas diferencias se deben a una detección temprana y a la interrupción del tratamiento de la EM o a diferencias en la enfermedad en estos pacientes.

5.3 Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves

Se observaron casos graves de herpes zóster con dimetil fumarato (el profármaco de BAFIERTAM), incluido herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos eventos pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes que reciben BAFIERTAM para detectar signos y síntomas de herpes zóster. Si se observa herpes zóster, se debe administrar el tratamiento adecuado para el herpes zóster.

Se observaron otras infecciones oportunistas graves con dimetil fumarato, incluidos casos de infecciones graves por virus (herpes simple, virus del Nilo occidental, citomegalovirus), hongos (*Candida* y *Aspergillus*) y bacterias (*Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*). Estas infecciones se notificaron en pacientes con reducción del recuento absoluto de linfocitos (RAL), así como en pacientes con valores normales de RAL. Estas infecciones afectaron el cerebro, las meninges, la médula espinal, el aparato gastrointestinal, los pulmones, la piel, los ojos y los oídos. Los pacientes con síntomas y signos correspondientes a estas infecciones deben someterse a evaluaciones de diagnóstico inmediatas y recibir el tratamiento adecuado.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento con BAFIERTAM en pacientes con herpes zóster u otras infecciones graves hasta su resolución [ver *Reacciones adversas* (6.2)].

5.4 Linfopenia

BAFIERTAM puede disminuir el recuento de linfocitos. En ensayos controlados con placebo de EM con dimetil fumarato (el profármaco de BAFIERTAM), los recuentos de linfocitos disminuyeron en aproximadamente 30 % durante el primer año de tratamiento con dimetil fumarato y luego permanecieron estables. Cuatro semanas después de interrumpir el tratamiento con dimetil fumarato, los recuentos medios de linfocitos aumentaron, pero no volvieron a los valores iniciales. Seis por ciento (6 %) de los pacientes que recibieron dimetil fumarato y <1 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron 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 pacientes tratados con dimetil fumarato o placebo, respectivamente. No hubo un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos de linfocitos $<0.8 \times 10^9/l$ o $<0.5 \times 10^9/l$ en ensayos controlados, aunque un paciente de un estudio de extensión presentó LMP en el contexto de una linfopenia prolongada (recuentos 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 dimetil fumarato, 2 % de los pacientes presentaron linfopenia grave y prolongada (definida por recuentos de linfocitos $<0.5 \times 10^9/l$ por al menos seis meses y, en este grupo de pacientes, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron $<0.5 \times 10^9/l$ con el tratamiento continuado. En estos pacientes con linfopenia grave y prolongada, la mediana de tiempo para que los recuentos de linfocitos volvieran a la normalidad después de interrumpir el dimetil fumarato fue de 96.0 semanas.

En estos estudios clínicos controlados y no controlados, entre los pacientes que no presentaron linfopenia grave y prolongada durante el tratamiento, la mediana de los tiempos para que los recuentos de linfocitos volvieran a la normalidad después de la interrupción del dimetil fumarato fue la siguiente:

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

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

Se debe hacer un hemograma completo que incluya un recuento linfocitario antes de iniciar el tratamiento con BAFIERTAM, 6 meses después del inicio del tratamiento y luego cada 6 a 12 meses, y según esté indicado clínicamente. Se debe considerar la interrupción de BAFIERTAM en pacientes con un recuento menor que $0.5 \times 10^9/l$ que persiste durante más de seis meses. Debido a la posible recuperación tardía de los recuentos linfocitarios, si se interrumpe o se suspende BAFIERTAM por linfopenia, se debe hacer un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta su recuperación. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con infecciones graves hasta su resolución. Las decisiones sobre si reiniciar o no el tratamiento con BAFIERTAM se deben individualizar en función de las circunstancias clínicas.

5.5 Daño hepático

En contextos de poscomercialización, se notificaron casos clínicamente significativos de lesión hepática en pacientes tratados con dimetil fumarato (el profármaco de BAFIERTAM). La aparición se produjo en el lapso de unos pocos días hasta varios meses después del inicio del tratamiento con dimetil fumarato. Se observaron signos y síntomas de lesión hepática, incluido el aumento de los niveles séricos de aminotransferasas hasta más de 5 veces el límite superior de la normalidad y el aumento del valor de bilirrubina total hasta más del doble del límite superior de la normalidad. Estas anomalías se resolvieron con la interrupción del tratamiento. Algunos casos requirieron hospitalización. Ninguno de los casos notificados causó insuficiencia hepática, trasplante hepático ni muerte. Sin embargo, la combinación de nuevas elevaciones de la aminotransferasa sérica con aumento de los niveles de bilirrubina debidas al daño hepatocelular inducido por el fármaco es un factor de predicción importante de lesión hepática grave que puede conducir a insuficiencia hepática aguda, trasplante hepático o muerte en algunos pacientes.

En ensayos controlados con dimetil fumarato se observaron aumentos de las transaminasas hepáticas (la mayoría de ellas inferior al triple del límite superior de la normalidad) [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

Obtener los niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes y durante el tratamiento con BAFIERTAM, según indicación clínica. Interrumpir el tratamiento con BAFIERTAM si se sospecha una lesión hepática clínicamente significativa inducida por el medicamento.

5.6 Sofocos

BAFIERTAM puede causar rubor (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picazón y/o sensación de ardor). En ensayos clínicos de dimetil fumarato (el profármaco de BAFIERTAM), 40 % de los pacientes tratados con el medicamento presentaron sofocos. Por lo general, los síntomas de los sofocos comienzan poco después del inicio del tratamiento y suelen mejorar o resolverse con el tiempo. En la mayoría de los pacientes que presentaron sofocos, estos fueron de gravedad leve o moderada. Tres por ciento (3 %) de los pacientes interrumpieron el dimetil fumarato debido a los sofocos y <1 % tuvieron síntomas de sofocos graves, que no fueron potencialmente mortales, pero requirieron hospitalización. Estudios con dimetil fumarato muestran que la administración de aspirina sin recubrimiento entérico (dosis de hasta 325 mg) 30 minutos antes de la dosis puede reducir la incidencia o la intensidad del sofoco [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. En los estudios de BAFIERTAM, la presencia de alimentos no afectó la incidencia de sofocos.

5.7 Reacciones gastrointestinales graves

En el contacto poscomercialización, se han informado reacciones gastrointestinales graves, como perforación, ulceración, hemorragia y obstrucción, algunas con desenlace mortal, con el uso de ésteres de ácido fumárico, incluido dimetil fumarato, con o sin uso concomitante de aspirina. La mayoría de estos eventos han ocurrido dentro de los 6 meses 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 dimetil fumarato; estos eventos, ninguno de los cuales fue mortal, consistieron en vómitos (0.3 %) y dolor abdominal (0.3 %) [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Se debe monitorear a los pacientes, evaluarlos de inmediato e interrumpir la administración de BAFIERTAM en caso de detectar signos y síntomas gastrointestinales nuevos o graves que empeoren.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas están descritas en otro lugar de la ficha técnica:

- Anafilaxia o 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)].
- Sofocos [ver *Advertencias y precauciones* (5.6)].
- Reacciones gastrointestinales graves [ver *Advertencias y precauciones* (5.7)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un 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 al usar cápsulas de liberación lenta de dimetil fumarato (el profármaco de BAFIERTAM).

Reacciones adversas en ensayos de dimetil fumarato controlados con placebo

En los dos estudios bien controlados que demostraron eficacia, 1529 pacientes recibieron dimetil fumarato con una exposición general de 2244 persona-años [ver *Estudios clínicos* (14)]. Las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1 más adelante se basan en información de seguridad de 769 pacientes tratados con 240 mg de dimetil fumarato dos veces por día y 771 pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por dimetil fumarato (incidencia 10 % y 2 % más que con el placebo) fueron sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios 1 y 2 notificadas para dimetilfumurato con una incidencia 2 % más alta que con el placebo

Reacción adversa	Dimetilfumurato 240 mg dos veces al día N=769 %	Placebo (N=771) %
Sofocos	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náuseas	12	9
Vómitos	9	5
Prurito	8	4
Sarpullido	8	3
Albuminuria	6	4
Eritema	5	1
Dispepsia	5	3
Aumento de aspartato aminotransferasa	4	2
Linfopenia	2	<1

Gastrointestinal

El dimetilfumurato causó eventos GI (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dispepsia). En ensayos clínicos, la incidencia de eventos GI fue mayor en etapas tempranas del tratamiento (principalmente durante el primer mes) y generalmente disminuyó con el tiempo en pacientes tratados con dimetilfumurato en comparación con el placebo. Cuatro por ciento (4 %) de los pacientes tratados con dimetilfumurato y menos del 1 % de los pacientes que recibieron placebo interrumpieron el tratamiento debido a eventos gastrointestinales. La incidencia de eventos GI graves fue del 1 % en pacientes de ensayos clínicos tratados con dimetilfumurato; 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 aumentos de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con dimetilfumurato en ensayos clínicos, principalmente durante los primeros seis meses de tratamiento, y la mayoría de los pacientes con aumentos tenían niveles <3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se observaron aumentos de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa hasta ≥ 3 veces el LSN en un pequeño número de pacientes tratados con dimetilfumurato y en pacientes con placebo y fueron parejos entre los grupos. No hubo aumentos de las transaminasas 3 veces el LSN, con aumentos concomitantes de la bilirrubina total >2 veces el LSN. Las interrupciones debidas a aumentos de las transaminasas hepáticas fueron <1 % y fueron similares en pacientes tratados con dimetilfumurato o con placebo.

Eosinofilia

Se observó un aumento transitorio del recuento medio de eosinófilos durante los primeros 2 meses de tratamiento con dimetilfumurato.

Reacciones adversas en estudios con BAFIERTAM (monometilfumurato)

En estudios clínicos, un total de 178 sujetos sanos recibieron dosis únicas de BAFIERTAM. El perfil de reacciones adversas de BAFIERTAM fue congruente con los ensayos clínicos controlados con placebo realizados con dimetilfumurato. Tomar BAFIERTAM sin alimentos podría reducir la incidencia de eventos GI.

6.2 Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de dimetilfumurato (el profármaco de BAFIERTAM) posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones fueron notificadas voluntariamente en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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

Trastornos hepatobiliares: anomalías de la función hepática (aumentos de las transaminasas en 3 veces el LSN con aumentos concomitantes en 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

Reacciones cutáneas y subcutáneas: alopecia

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Administración concomitante de dimetilfumurato o diroximelfumurato.

Tanto el dimetilfumurato como el diroximelfumurato se metabolizan a monometilfumurato. Por lo tanto, BAFIERTAM está contraindicado en pacientes que están tomando actualmente dimetilfumurato o diroximelfumurato. Se puede iniciar el tratamiento con BAFIERTAM al día siguiente de la interrupción de 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 desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a BAFIERTAM durante el embarazo. Se recomienda a las embarazadas expuestas a BAFIERTAM y los proveedores de atención médica a comunicarse con Banner Life Sciences al 1-866-MMF-95MG (1-866-663-9564).

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de BAFIERTAM en mujeres embarazadas.

Los datos disponibles en un registro de embarazos sobre dimetilfumurato (el profármaco de BAFIERTAM) y de estudios de observación y farmacovigilancia en los que se utilizó dimetilfumurato en mujeres embarazadas no han indicado un aumento de riesgo de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. La mayoría de las exposiciones al dimetilfumurato notificadas se produjeron durante el primer trimestre del embarazo (ver Datos). En animales, se observaron efectos adversos sobre la supervivencia, el crecimiento, la maduración sexual y la función neuroconductual de las crías cuando se administró dimetilfumurato (DMF) durante la gestación y la lactancia en dosis clínicamente relevantes [ver Datos].

El riesgo inicial de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población indicada no se conoce. Todos los embarazos tienen un riesgo inicial de defecto congénito, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo inicial estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en gestaciones clínicamente identificadas es de 2 a 4 % y de 15 a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en humanos

En un registro prospectivo de observación de embarazos para el dimetilfumurato (2013-2022), la tasa de defectos congénitos mayores entre 362 nacimientos vivos y mortinatos de mujeres que estuvieron expuestas al dimetilfumurato durante el embarazo fue del 3.6 % (IC del 95 %: 1.9-6.1). No se identificó ningún patrón específico de defectos congénitos mayores. Entre las posibles limitaciones importantes del estudio se incluyen la clasificación errónea de la exposición, la ausencia de ajustes por factores de confusión y la falta de una cohorte de comparación interna.

Datos en animales

En ratas que recibieron DMF por vía oral (0, 25, 100 y 250 mg/kg/día) durante toda la organogénesis, se observó toxicidad embriofetal (menor peso del cuerpo fetal y osificación tardía) con la dosis más alta evaluada. Esta dosis también produjo evidencias de toxicidad materna (reducción del peso corporal).

La exposición plasmática (ABC) al monometilfumurato (MMF), principal metabolito circulante, con dosis sin efectos es aproximadamente el triple que en humanos con la dosis recomendada en humanos (DRH) de MMF (380 mg/día). En conejos que recibieron DMF por vía oral (0, 25, 75 y 150 mg/kg/día) durante toda la organogénesis, se observó letalidad embrionaria y disminución del peso corporal materno con la dosis más alta evaluada. La ABC plasmática del MMF con la dosis sin efectos es aproximadamente 5 veces mayor que en humanos con la DRH de MMF. La administración oral de DMF (0, 25, 100 y 250 mg/kg/día) a ratas durante toda la organogénesis y la lactancia causó aumento de la letalidad, reducción persistente del peso corporal, maduración sexual tardía (crías machos y hembras) y menos peso testicular con la dosis más alta evaluada. Se observaron alteraciones neuroconductuales con todas las dosis. No se identificó una dosis sin efectos para la toxicidad en el desarrollo. La dosis más baja que se evaluó se asoció a una ABC plasmática del MMF menor que la de humanos con la DRH de MMF.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de DMF o MMF en la leche humana. No se conocen los efectos sobre el lactante ni sobre la producción de leche.

Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica que tenga la madre de recibir BAFIERTAM y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido al fármaco o a la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

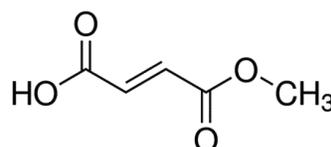
La administración oral de monometilfumurato (MMF) (0, 40, 100 o 250 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el día posnatal 28 hasta el 70 produjo una reducción del peso corporal y del crecimiento óseo, retraso de la maduración sexual en hembras y efectos tubulares renales (células exfoliadas o degeneración) y gastrointestinales (hiperqueratosis o hiperplasia estomacales no glandulares) en todas las dosis evaluadas menos en la dosis más baja. No se observaron efectos adversos en el desarrollo neuroconductual.

8.5 Uso geriátrico

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

11 DESCRIPCIÓN

BAFIERTAM contiene el principio activo monometilfumurato, que es un monometil-éster insaturado. También se conoce por su nombre químico, monometil-éster de ácido fumárico, (C₅H₆O₄). Tiene la siguiente estructura:



El monometilfumurato es un polvo blanco a blanquecino altamente soluble en agua con una masa molecular de 130.10.

BAFIERTAM se presenta en cápsulas de gelatina blanda de liberación lenta para la administración oral, que contienen 95 mg de monometilfumurato y los siguientes excipientes: gliceril caprilato/caprato; ácido láctico; aceite de ricino hidrogenado polioxil 40; y povidona K30. La cubierta de la cápsula, impresa con tinta negra, contiene los siguientes excipientes: gelatina; solución de sorbitanos y sorbitol; y dióxido de titanio. El sistema de recubrimiento incluye los siguientes excipientes: sílice coloidal anhidra, mono y diglicéridos tipo 1 GMCC, hipromelosa tipo 2910, copolímero de ácidometacrílico y acrilato de etilo, polietilenglicol (MW=400), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, bicarbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio y trietilcitrato.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo por el cual el monometilfumurato (MMF) ejerce su efecto terapéutico en la esclerosis múltiple es desconocido. Se ha demostrado que el MMF activa la vía del factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2 (Nrf2) in vitro e in vivo en animales y en humanos. La vía Nrf2 participa en la respuesta celular al estrés oxidativo. El MMF se ha identificado como un agonista del receptor de ácido nicotínico in vitro.

12.2 Farmacodinámica

Potencial de prolongar el intervalo QT

En un estudio exhaustivo del QT, controlado con placebo, realizado en sujetos sanos con dimetilfumurato [el profármaco de BAFIERTAM], no hubo evidencias de que el fármaco causara una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT (es decir, el límite superior del intervalo de confianza del 90 % del mayor QTc corregido según el valor inicial, ajustado por placebo, fue inferior a 10 ms).

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del monometilfumurato se ha caracterizado anteriormente después de la administración oral de su profármaco, el dimetilfumurato, como cápsulas de liberación lenta, en sujetos sanos y sujetos con esclerosis múltiple. Después de la administración oral, el dimetilfumurato pasa por una hidrólisis presistémica rápida por esterasas y se convierte en su metabolito activo, monometilfumurato (MMF). Se obtuvieron más datos farmacocinéticos del monometilfumurato después de la administración oral de BAFIERTAM, las cápsulas de liberación lenta de monometilfumurato, a sujetos sanos.

Absorción

Después de la administración oral de 190 mg (dos cápsulas de liberación lenta de 95 mg de monometilfumurato) de BAFIERTAM en ayunas, la mediana del T_{max} del MMF es de 4.03 horas; y la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición general (ABC) de monometilfumurato son bioequivalentes a las que siguen a la administración oral de una cápsula de liberación lenta de 240 mg de dimetilfumurato.

Una comida con alto contenido calórico y graso no afectó significativamente la exposición plasmática general (ABC) del monometilfumurato, pero disminuyó la C_{max} del MMF en 20 %, con absorción prolongada. La mediana del T_{max} del MMF aumentó de aproximadamente 4.0 horas a 11 horas con una comida rica en grasas.

Distribución

En estudios con dimetilfumurato (el profármaco de BAFIERTAM), se evidenció que el volumen de distribución aparente del MMF varía entre 53 y 73 l en sujetos sanos. La unión a proteínas plasmáticas humanas del MMF es de 27-45 % e independiente de la concentración.

Eliminación

Metabolismo

En humanos, el metabolismo del MMF se produce a través del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA), sin participación del sistema del citocromo P450 (CYP450). El MMF, los ácidos fumárico y cítrico y la glucosa son los metabolitos principales del MMF en el plasma.

Excreción

En estudios con dimetilfumurato (el profármaco de BAFIERTAM), la exhalación de CO_2 es la principal vía de eliminación, responsable de aproximadamente 60 % de la dosis de dimetilfumurato. La eliminación renal y fecal son vías menores de eliminación del MMF, responsables del 16 % y 1 % de la dosis de dimetilfumurato, respectivamente. Se observaron trazas de MMF sin modificaciones en la orina.

La vida media plasmática del MMF es aproximadamente 0.5 horas y no se detectó MMF circulante a las 24 horas en la mayoría de los individuos después de una administración oral de 190 mg de BAFIERTAM (dos cápsulas de liberación lenta de 95 mg de monometilfumurato) en ayunas. No se observa acumulación de MMF con múltiples dosis de dimetilfumurato.

Poblaciones específicas

No se requieren ajustes de la dosis por diferencias en peso corporal, sexo y edad.

No se han realizado estudios en sujetos con daño renal o hepático. Sin embargo, no se espera que ninguna de dichas afecciones altere la exposición plasmática al MMF y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Estudios de interacciones medicamentosas

No se identificaron posibles interacciones medicamentosas con el dimetilfumurato ni el MMF en estudios in vitro de inhibición e inducción del CYP ni en estudios de glucoproteína P. Las dosis simples de interferón beta-1a o acetato de glatirámico no alteraron la farmacocinética del MMF. La administración de aspirina aproximadamente 30 minutos antes del dimetilfumurato no alteró la farmacocinética del MMF.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta del profármaco de BAFIERTAM, dimetilfumurato, con anticonceptivos orales combinados (norelgestromina y etinilestradiol) no produjo efectos relevantes en

la exposición a los anticonceptivos orales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros gestágenos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis con dimetilfumurato (DMF) en ratones y ratas. En ratones, la administración oral de DMF (0, 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día) por hasta dos años produjo un aumento de los tumores en el estómago no glandular (preestómago) y los riñones: carcinomas epidermoides y papilomas del preestómago en machos y hembras con dosis de 200 y 400 mg/kg/día; leiomiomas del preestómago con dosis de 400 mg/kg/día en machos y hembras; adenomas y carcinomas tubulares renales con 200 y 400 mg/kg/día en machos; y adenomas tubulares renales con 400 mg/kg/día en hembras. La exposición plasmática (ABC) al MMF con la dosis más alta no asociada a tumores en ratones (75 mg/kg/día) fue similar a la de humanos a la dosis recomendada para humanos (DRH) de MMF (380 mg/día).

En ratas, la administración oral de DMF (0, 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día) por hasta dos años provocó aumento de los carcinomas epidermoides y papilomas del preestómago con todas las dosis evaluadas en machos y hembras, y de adenomas testiculares de células intersticiales (de Leydig) con dosis de 100 y 150 mg/kg/día. La ABC plasmática del MMF con la dosis más baja que se evaluó fue menor que la de humanos con la DRH de MMF.

Mutagénesis

El monometilfumurato (MMF) no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) in vitro. El MMF fue clastogénico en el ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos de sangre periférica humana en ausencia de activación metabólica. El DMF no fue clastogénico en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas.

Efectos sobre la fertilidad

En ratas macho, la administración oral de DMF (0, 75, 250 y 375 mg/kg/día) antes y durante el período de apareamiento no tuvo efecto sobre la fertilidad; no obstante, se observaron aumentos de los espermatozoides inmóviles con dosis medias y altas. La dosis sin efecto para efectos adversos sobre el esperma es similar a la dosis recomendada para humanos (DRH) de DMF (480 mg/día) dependiendo del área de superficie corporal (mg/m²). El MMF (380 mg/día) es bioequivalente al DMF (480 mg/día).

En ratas hembra, la administración oral de DMF (0, 20, 100 y 250 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento hasta el día 7 de la gestación causó una interrupción de ciclo estral y aumento de la letalidad embrionaria con las dosis más altas evaluadas. La dosis más alta no asociada con efectos adversos (100 mg/kg/día) es el doble de la DRH para el DMF basada en mg/m². El MMF (380 mg/día) es bioequivalente al DMF (480 mg/día).

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

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Se observó toxicidad renal después de la administración oral repetida de dimetilfumurato (DMF) en ratones, ratas, perros y monos. Se observó regeneración epitelial tubular renal, sugerente de daño epitelial tubular, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas que recibieron dosis por hasta dos años. Se observó atrofia cortical y fibrosis intersticial en perros y monos que recibieron dosis superiores a 5 mg/kg/día. En monos, la dosis más alta evaluada (75 mg/kg/día) se asoció a necrosis de células individuales y fibrosis intersticial multifocal y difusa, lo que indica una pérdida irreversible de tejido y función renal. En perros y monos, la dosis de 5 mg/kg/día se asoció a exposiciones plasmáticas al MMF menores o similares a la de humanos con la dosis recomendada para humanos (DRH) de MMF (380 mg/día).

Un aumento relacionado con la dosis en la incidencia y la gravedad de la degeneración retiniana se observó en ratones después de una administración oral de dosis mayores que 75 mg/kg/día de DMF por hasta dos años, una dosis asociada a exposición plasmática (ABC) al MMF similar a la de humanos con la DRH de MMF (380 mg/día).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de BAFIERTAM se basa en estudios de biodisponibilidad en sujetos sanos que comparan las cápsulas orales de liberación lenta de dimetilfumurato con cápsulas de liberación lenta de BAFIERTAM [ver Farmacología clínica (12.3)].

Los estudios clínicos que se describen más abajo se realizaron usando dimetilfumurato.

La eficacia y la seguridad del dimetilfumurato se demostró en dos estudios (estudios 1 y 2) que evaluaron la administración de dimetilfumurato dos o tres veces al día en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). La dosis inicial de dimetilfumurato fue de 120 mg dos o tres veces al día durante los primeros 7 días, seguida de un aumento hasta 240 mg dos o tres veces al día. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían tenido al menos 1 recaída en el año previo al ensayo o que tuvieron una resonancia magnética del cerebro que evidenciaba al menos una lesión realizada con gadolinio (Gd+) dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización. También se evaluó la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) y los pacientes podían tener puntuaciones entre 0 y 5. Se hicieron evaluaciones neurológicas al inicio, cada 3 meses y ante una sospecha de recaída. Se les realizaron evaluaciones por RM al inicio, en el mes 6 y al cabo de 1 y 2 años a un subgrupo de pacientes (44 % en el Estudio 1 y 48 % en el Estudio 2).

Estudio 1: Ensayo controlado con placebo en EMRR

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de 2 años, controlado con placebo, en 1234 pacientes con EMRR. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con recaídas a los 2 años. Algunos otros criterios de valoración a los 2 años incluyeron la cantidad de lesiones hiperintensas T2 nuevas o recientemente agrandadas, la cantidad de lesiones hipointensas T1 nuevas, la cantidad de lesiones Gd+, la tasa anualizada de recaídas (TAR) y

el tiempo hasta la progresión a la discapacidad confirmada. La progresión a la discapacidad confirmada se definió como el aumento de al menos 1 punto con respecto a la EDSS inicial (aumento de 1.5 puntos en pacientes con una EDSS inicial de 0) sostenido durante 12 semanas.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día (n=410), 240 mg de dimetilfumarato tres veces al día (n=416) o placebo (n=408) por hasta 2 años. La mediana de la edad fue de 39 años, la mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 4 años y la mediana de la puntuación de la EDSS inicial fue de 2.

La mediana del tiempo recibiendo el fármaco del estudio fue de 96 semanas para todos los grupos de tratamiento.

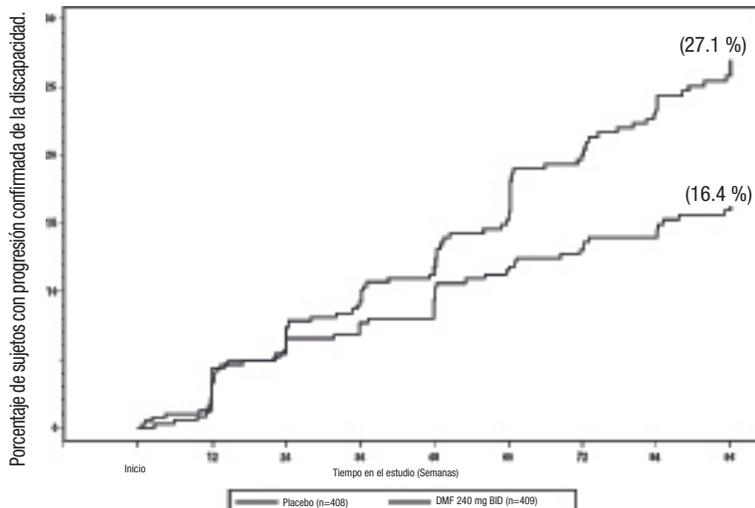
Los porcentajes de pacientes que completaron las 96 semanas con el fármaco del estudio por grupo de tratamiento fueron 69 % para pacientes que recibieron 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día, 69 % para pacientes que recibieron 240 mg de dimetilfumarato tres veces al día y 65 % para pacientes que recibieron placebo.

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

Tabla 2: Resultados clínicos y de la RM del estudio 1

	Dimetilfumarato 240 mg BID	Placebo	Valor p
Criterios de valoración clínica	N=410	N=408	
Proporción de recaídas (criterio de valoración principal)	27 %	46 %	<0.0001
Reducción del riesgo relativo	49 %		
Tasa anualizada de recaídas	0.172	0.364	<0.0001
Reducción relativa	53 %		
Proporción con progresión a la discapacidad	16 %	27 %	0.0050
Reducción del riesgo relativo	38 %		
Criterios de valoración de la RM	N=152	N=165	
Cantidad media de lesiones en T2 nuevas o recientemente agrandadas durante 2 años	2.6	17	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas ni recientemente agrandadas	45 %	27 %	
Cantidad de lesiones Gd+ a los 2 años	0.1 (0)	1.8 (0)	
Media (mediana)			
Porcentaje de sujetos con			
0 lesiones			
1 lesión	93 %	62 %	
2 lesiones	5 %	10 %	
3 o 4 lesiones	<1 %	8 %	
5 o más lesiones	0	9 %	
Reducción de posibilidades relativas (porcentaje)	<1 %	11 %	
	90 %		<0.0001
Media de la cantidad de lesiones T1 hipointensas nuevas en 2 años	1.5	5.6	<0.0001

Figura 1: Tiempo hasta la progresión a la discapacidad confirmada en 12 semanas (Estudio 1)



NOTA: la progresión confirmada de la discapacidad como un aumento de al menos 1.0 puntos en la EDSS con respecto a un valor inicial de la EDSS ≥ 1.0 confirmado durante 12 semanas o un aumento de al menos 1.5 puntos en la EDSS con respecto a un valor inicial de la EDSS de 0 confirmado durante 12 semanas.

Estudio 2: ensayo controlado con placebo en EMRR

El estudio 2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo, de 2 años de duración que también incluyó un grupo de comparación abierto en pacientes con EMRR. El criterio de valoración primaria fue la tasa anualizada de recaídas a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluyeron la cantidad de lesiones hiperintensas T2 nuevas o recientemente agrandadas, la cantidad de lesiones hipointensas T1, la cantidad de lesiones Gd+, la proporción de pacientes con recaídas y el tiempo de progresión a la discapacidad confirmada según lo definido en el estudio 1.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día (n=359), 240 mg de dimetilfumarato tres veces al día (n=345), un comparador abierto (n=350) o placebo (n=363) por hasta 2 años. La mediana de la edad fue de 37 años, la mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 3 años y la mediana de la puntuación de la EDSS inicial fue de 2.5. La mediana del tiempo recibiendo el fármaco del estudio fue de 96 semanas para todos los grupos de tratamiento. Los porcentajes de pacientes que completaron las 96 semanas con el fármaco del estudio por grupo de tratamiento fueron 70 % para pacientes que recibieron 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día, 72 % para pacientes que recibieron 240 mg de dimetilfumarato tres veces al día y 64 % para pacientes que recibieron placebo.

El dimetilfumarato tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre los criterios de valoración de recaída y en la RM descritos anteriormente. No hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la progresión a la discapacidad. La dosis de 240 mg de dimetilfumarato tres veces al día no mostró beneficios adicionales en comparación con la dosis de 240 mg de dimetilfumarato 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 RM del estudio 2

	Dimetilfumarato 240 mg BID	Placebo	Valor p
Criterios de valoración clínica	N=359	N=363	
Tasa anualizada 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 a la discapacidad	13 %	17 %	0.25
Reducción del riesgo relativo	21 %		
Criterios de valoración de la RM	N=147	N=144	
Cantidad media de lesiones en T2 nuevas o recientemente agrandadas durante 2 años	5.1	17.4	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas ni recientemente agrandadas	27 %	12 %	
Cantidad 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 o 4 lesiones	3 %	2 %	
5 o más lesiones	3 %	14 %	
Reducción de posibilidades relativas (porcentaje)	74 %		<0.0001
Media de la cantidad de lesiones T1 hipointensas nuevas en 2 años	3.0	7.0	<0.0001

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

BAFIERTAM se encuentra disponible en cápsulas de gelatina blanda de liberación lenta que contienen 95 mg de monometilfumarato. Las cápsulas de 95 mg son blancas, opacas, ovaladas, recubiertas y tienen "95" impreso en tinta negra. BAFIERTAM se encuentra en la siguiente presentación:

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

16.2 Almacenamiento y manipulación

Frasco cerrado

Almacenar los frascos cerrados en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (35 °F a 46 °F). No congelar. En estas condiciones, BAFIERTAM es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

Frasco abierto

Los frascos abiertos se pueden almacenar a 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten fluctuaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada, USP]. Proteger las cápsulas de la luz. Almacenar en el envase original. En estas condiciones, BAFIERTAM es estable por 3 meses.

Las cápsulas pueden deformarse si se conservan a altas temperaturas.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES

Se aconseja que el paciente lea la información para pacientes aprobada por la FDA (Información para pacientes).

Dosis

Informar a los pacientes que recibirán una concentración de BAFIERTAM al inicio del tratamiento: tomar una cápsula para la dosis inicial de 7 días y dos cápsulas para la dosis de mantenimiento, en ambos casos dos veces al día. Indicar a los pacientes que traguen las cápsulas de BAFIERTAM enteras e intactas. Informar a los pacientes que no deben triturar, masticar ni mezclar el contenido de la cápsula con alimentos. Informar a los pacientes que BAFIERTAM puede tomarse con o sin alimentos [ver *Dosis y administración (2.2, 2.3)*].

Anafilaxia y angioedema

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informar a los pacientes que se observó leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibieron dimetilfumurato (el profármaco del monometilfumurato). Informar a los pacientes que la LMP se caracteriza por una progresión de deficiencias que suele conducir a la muerte o a discapacidad grave en el curso de semanas o meses. Instruir al paciente sobre la importancia de ponerse en contacto con un profesional de la salud si presenta algún síntoma sugerente de LMP. Informar a los pacientes que los síntomas comunes asociados a la LMP son variados, progresan durante días a semanas e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que llevan a confusión y cambios de personalidad [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves

Informar a los pacientes que se observaron casos de herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves en pacientes que recibieron dimetilfumurato. Explicar a los pacientes la importancia de ponerse en contacto con un profesional de la salud si presentan signos o síntomas asociados a herpes zóster u otras infecciones oportunistas graves [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Recuentos de linfocitos

Informar a los pacientes que BAFIERTAM puede disminuir los recuentos linfocitarios. Se debe realizar un análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento. También se recomiendan análisis de sangre a los 6 meses de tratamiento, y luego cada 6 a 12 meses y según indicación clínica [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

Daño hepático

Informar a los pacientes que BAFIERTAM puede causar daño hepático. Instruir a los pacientes tratados con BAFIERTAM a informar rápidamente al profesional de la salud si tienen síntomas que pudieran indicar daño hepático, como fatiga, anorexia, molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen, orina oscura o ictericia. Se debe obtener un análisis de sangre antes de que los pacientes comiencen el tratamiento y durante el mismo, según indicación clínica [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Sofocos

Se debe informar a los pacientes que los sofocos son una de las reacciones más frecuentes, especialmente al inicio de la terapia, y pueden disminuir con el tiempo. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su profesional de la salud si presentan sofocos persistentes y/o intensos. Sugerir a los pacientes que presentan sofocos que tomar una aspirina sin recubrimiento entérico antes de BAFIERTAM puede ayudar [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

Reacciones gastrointestinales (GI)

Informar a los pacientes que los eventos GI (dolor abdominal, diarrea y náuseas) son algunas de las reacciones adversas más frecuentes, especialmente al inicio de la terapia, y pueden disminuir con el tiempo. Es posible que algunos pacientes presenten eventos GI más graves. Sugerir a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su profesional de la salud y que interrumpan la administración de BAFIERTAM si presentan sangrado gastrointestinal (p. ej., sangrado rectal, diarrea sanguinolenta, hematemesis) u otros eventos adversos gastrointestinales graves (p. ej., dolor abdominal intenso, vómitos y/o diarrea intensos) [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Embarazo

Instruir a las pacientes a que si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras toman BAFIERTAM informen al profesional de la salud. Informar a las pacientes que hay un registro de embarazos que monitorea los desenlaces 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 2024