



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-112063660-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-112063660-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S. A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIMEFUL / DIMETILFUMARATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS ENTERICAS / DIMETILFUMARATO 120 mg Y 240 mg; aprobada por Certificado N° 57637.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S. A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIMEFUL / DIMETILFUMARATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS ENTERICAS / DIMETILFUMARATO 120 mg Y 240 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-27209313-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-27209174-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57637, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-112063660-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

D I M E F U L[®] 120 - 240
DIMETILFUMARATO 120 - 240 mg
Cápsulas entéricas

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula entérica de **Dimeful[®] 120** contiene:

Dimetilfumarato 120 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C, Talco, Trietilcitrate, Hidroxipropilcelulosa EXF y Opaglós GS-2-0700 c.s.


Componentes de la cápsula de gelatina: Dióxido de titanio, Colorante amarillo de quinoleína (DyC N°10) (CI 47005), Colorante FD&C verde N°3 (CI 42053) y Gelatina.

Cada cápsula entérica de **Dimeful[®] 240** contiene:


Dimetilfumarato 240 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C, Talco, Trietilcitrate, Hidroxipropilcelulosa EXF y Opaglós GS-2-0700 c.s.

Componentes de la cápsula de gelatina: Dióxido de titanio, Colorante amarillo de quinoleína (DyC N°10) (CI 47005), Colorante FD&C verde N°3 (CI 42053) y Gelatina.


Gustavo H. Estun
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN/DC/ANMAT


Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.089

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Código ATC: L04AX07.

INDICACIONES

DIMEFUL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) con recaídas, incluyendo el síndrome clínico aislado, EM con recaídas y remisiones (RR), y EM secundaria progresiva activa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El mecanismo mediante el cual el dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no se conoce por completo. Las respuestas farmacodinámicas del dimetilfumarato parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). El dimetilfumarato ha demostrado regular al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el sistema inmunitario

En los estudios preclínicos y clínicos, dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El dimetilfumarato y el monometilfumarato, el metabolito principal del dimetilfumarato, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, el dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación en

descenso de los perfiles de citocinas proinflamatorias (T_H1, T_H17) y fomentó la producción antiinflamatoria (T_H2). El dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase III, tras el tratamiento con dimetilfumarato, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30% del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó.

Efectos en el sistema cardiovascular

Dosis únicas de 240 mg o de 360 mg de dimetilfumarato no afectaron al intervalo QTc cuando se compararon con placebo en un estudio del QTc.

FARMACOCINÉTICA

Dimetilfumarato administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en monometilfumarato, su principal metabolito activo. El dimetilfumarato no es cuantificable en el plasma tras su administración oral. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con el dimetilfumarato se realizaron con concentraciones de monometilfumarato en plasma. Los datos farmacocinéticos de dimetilfumarato se obtuvieron en sujetos con esclerosis múltiple y en voluntarios sanos.

Absorción: El T_{max} del monometilfumarato es de 2 a 2,5 horas. Tras la administración de 240 mg dos veces al día con alimentos, la C_{max} media fue de 1,72 mg/L y la exposición global según el ABC fue de 8,02 h.mg/L en los sujetos con esclerosis múltiple. En general, la C_{max} y el ABC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 120 mg a 360 mg. Se administraron dos dosis de 240 mg con 4 horas de diferencia como parte de un régimen de administración de tres veces al día a

Gador S.A.
G. 2003 H. 2003
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APX-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 111 de 250

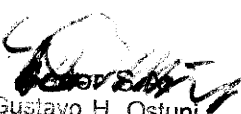
pacientes con esclerosis múltiple. Esto dio lugar a una acumulación mínima de exposición que produjo un aumento de la C_{max} media del 12% en comparación con la administración dos veces al día (1,72 mg/L con dos veces al día en comparación con 1,93 mg/L con tres veces al día) sin ninguna implicancia de seguridad.

Los alimentos no afectan de forma clínicamente significativa la exposición del dimetilfumarato. Sin embargo, DIMEFUL debe administrarse con alimentos ya que esto mejora la tolerabilidad con respecto a los efectos adversos de rubefacción o gastrointestinales.

Distribución: El volumen de distribución aparente tras la administración oral de 240 mg de dimetilfumarato oscila entre 60 L y 90 L. La unión del monometilfumarato a la proteína plasmática humana oscila generalmente entre el 27% y el 40%.

Metabolismo: En seres humanos, el dimetilfumarato se metaboliza extensamente, excretándose menos del 0,1% de la dosis como dimetilfumarato sin alterar en la orina. Inicialmente se metaboliza por las esterasas, que están por todas partes en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. También se produce un metabolismo adicional mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). El monometilfumarato, el ácido fumárico, el ácido cítrico y la glucosa son los principales metabolitos circulantes. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, siendo la exhalación de CO_2 la vía principal de eliminación.

Eliminación: La exhalación de CO_2 es la vía principal de eliminación del dimetilfumarato, que representa el 60% de la dosis. La eliminación renal y fecal


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-GAPN-DOA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.669

son las vías secundarias de eliminación, que representan el 15,5% y el 0,9% de la dosis, respectivamente.

La vida media terminal del monometilfumarato es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de monometilfumarato circulante a las 24 horas en la mayoría de las personas. Con dosis múltiples de dimetilfumarato en el régimen terapéutico no se produce acumulación del fármaco original o del monometilfumarato.

Linealidad: La exposición al dimetilfumarato aumenta aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis únicas y múltiples dentro del intervalo de dosis estudiado de 120 mg a 360 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

El peso corporal es la covariable principal de exposición (por C_{max} y ABC) en los sujetos con EMRR, pero no afectó a las variables de seguridad y eficacia evaluadas en los estudios clínicos.

El sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del dimetilfumarato, por lo tanto no se requiere ajuste de dosis.

Población geriátrica: No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

Población pediátrica: El perfil farmacocinético de 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día se evaluó en un pequeño estudio no controlado y abierto realizado en pacientes con EMRR de 13 a 17 años ($n = 21$). La farmacocinética de dimetilfumarato en estos pacientes adolescentes fue coherente con la observada previamente en los pacientes adultos (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; ABC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, que equivale a un ABC diaria general de 7,24 h.mg/l).

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con dimetilfumarato la exposición de pacientes de 55 años de edad y mayores fue limitada, y no se incluyó suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad. En base al modo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia de dimetilfumarato en niños y adolescentes de 10 a 18 años, y no es posible realizar una recomendación posológica. No existe una recomendación de uso específica para dimetilfumarato en niños menores de 10 años con esclerosis múltiple con recaídas y remisiones.

Insuficiencias hepática y renal

No se ha estudiado dimetilfumarato en pacientes con insuficiencias renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar un ajuste de la dosis. No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencias renal o hepática graves.

Modo de Administración

DIMEFUL se administra por vía oral. La cápsula **se debe tragar entera**. No se debe triturar, masticar, dividir, chupar ni disolver la cápsula o el contenido de la misma. No debe abrirse la cápsula para dispersar su contenido en alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al dimetilfumarato o a alguno de los excipientes del producto; las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO


Reacciones anafilácticas

El dimetilfumarato puede provocar anafilaxia/reacción anafiláctica luego de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento; estas reacciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Los signos y síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. Se desconoce el mecanismo de la anafilaxia inducida por el dimetilfumarato. Se debe instruir a los pacientes para discontinuar DIMEFUL y procurar atención médica inmediata en caso de experimentar signos y síntomas de anafilaxia. El tratamiento no se debe reanudar (ver *CONTRAINDICACIONES*).

Análisis de sangre/laboratorio

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en estudios clínicos en sujetos tratados con dimetilfumarato (ver *REACCIONES ADVERSAS*). Se desconocen las implicancias clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con dimetilfumarato puede inducir daño hepático, incluido un aumento de las enzimas hepáticas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y un aumento de los niveles de bilirrubina total (≥ 2 veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser instantáneo, al cabo de varias semanas o incluso más tarde. Se ha observado que estas reacciones adversas remiten tras la suspensión del tratamiento. Se recomienda realizar una evaluación de las


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 116 de 250 M.N. 14.085


aminotransferasas séricas (por ejemplo, alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y de los niveles séricos de bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

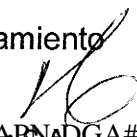
Los pacientes tratados con dimetilfumarato pueden desarrollar linfopenia prolongada grave (ver *REACCIONES ADVERSAS*). No se ha estudiado el uso de dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a los mismos. Antes de iniciar el tratamiento con DIMEFUL, se debe realizar un hemograma completo actual, que incluya linfocitos. Si el recuento de linfocitos resulta estar por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de comenzar el tratamiento con DIMEFUL.

Tras el inicio del tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con DIMEFUL en los pacientes con recuentos linfocitarios $<0,5 \times 10^9/l$ que persistan durante más de 6 meses.

Se debe reconsiderar con el paciente la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta otras opciones terapéuticas disponibles. Como parte de esta reconsideración, se pueden incluir los factores clínicos y la evaluación de los análisis de laboratorio y de las pruebas de imagen. Si se continúa el tratamiento a pesar de un recuento linfocitario persistente $<0,5 \times 10^9/l$, se recomienda intensificar el control (ver también el subapartado *Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva*). Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que regresen a los valores normales. Una vez restablecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-112468326-ARNA-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.065
Página 117 de 250

con DIMEFUL después de la interrupción del mismo debe basarse en el juicio clínico.


Se debe evaluar la relación riesgo/beneficio en pacientes con recuentos linfocitarios $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y $< 0,8 \times 10^9/l$ durante más de 6 meses.


Resonancia Nuclear Magnética (RNM)

Antes de iniciar el tratamiento con DIMEFUL se debe disponer de una RNM basal (normalmente realizada en los 3 meses previos) a modo de referencia. Se debe considerar la necesidad de realizar más RNM de acuerdo con las recomendaciones nacionales y locales. Se puede considerar la realización de una RNM como parte del control intensivo en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una RNM inmediatamente para fines diagnósticos.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se han identificado casos de LMP asociados al tratamiento con dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos, en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave. La LMP es una infección oportunista cerebral causada por el virus John Cunningham (virus JC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave. Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza la prueba del virus JC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-Virus JC en los pacientes tratados con dimetilfumarato. Asimismo se debe tener en cuenta que un resultado negativo


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.333.713



IF-2019-112468326-~~GEN~~ DGA#ANMAT
Rosana M. Hilari
Co-Directora Técnica
M.N. 14.083


en la prueba de anticuerpos anti-Virus JC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

Se debe suspender el tratamiento con DIMEFUL y es necesario realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP. Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de esclerosis múltiple (EM). Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en 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 producen confusión y cambios de personalidad.

Para intentar reducir el riesgo de LMP asociado a la administración de dimetilfumarato y de detectar precozmente su aparición, se recomienda a los profesionales de la salud:

- Antes de iniciar el tratamiento con DIMEFUL:
 - Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP, sus síntomas sugestivos y las acciones a tomar si se presentan síntomas.
 - Realizar un hemograma completo (incluyendo linfocitos) y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral de referencia (realizada durante los tres meses previos).
- Una vez iniciado el tratamiento con DIMEFUL:
 - Realizar hemogramas completos cada tres meses.



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-112468326-APND/CSA/ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.085
Página 119 de 250


- Considerar la interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de considerar pertinente continuar administrando el medicamento, informar al paciente acerca del incremento del riesgo de desarrollar LMP y valorar si el riesgo potencial supera los beneficios. Si se decide continuar el tratamiento, realizar RNM con mayor frecuencia, para una vigilancia más estrecha del paciente.
- Se debe evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento con DIMEFUL en pacientes con recuentos linfocitarios $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y $< 0,8 \times 10^9/l$ durante más de 6 meses.
- Si el tratamiento se detiene debido a linfopenia, monitorear a los pacientes hasta que los niveles de linfocitos vuelvan a lo normal.
- Siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con DIMEFUL hasta descartar el diagnóstico.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de dimetilfumarato al cambiar a los pacientes a este medicamento desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con dimetilfumarato. Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a DIMEFUL, se debe tener en cuenta la semivida


 Gador S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 10.220.713

IF-2019-112468326-APN/DGAS/A.NMAT


 Rosana M. Hilal
 Co-Directora Técnica
 M.R. 14.005

duración con 75 mg de ácido acetilsalicílico sin recubrimiento entérico en pacientes afectados de rubefacción intolerable.

En estudios clínicos, 3 pacientes de un total de 2560 tratados con dimetilfumarato experimentaron síntomas de rubefacción graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estos acontecimientos no pusieron en peligro la vida de los pacientes pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban DIMEFUL como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves.

La administración de dimetilfumarato con los alimentos puede reducir la incidencia de rubefacción.

Infecciones

En estudios clínicos, la incidencia de infecciones (60% con dimetilfumarato vs. 58% con placebo) y de infecciones serias (2% con dimetilfumarato vs. 2% con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes.

Debido a las propiedades inmunomoduladoras del dimetilfumarato, si un paciente desarrolla una infección seria será necesario considerar la suspensión del tratamiento con DIMEFUL y se deberán reevaluar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el mismo. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con DIMEFUL para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones serias no deben iniciar el tratamiento con DIMEFUL hasta que la infección o infecciones se resuelvan. Se deben realizar controles de recuento de glóbulos blancos incluyendo linfocitos antes de iniciar y durante el

tratamiento con DIMEFUL (Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Análisis de sangre/laboratorio*).

No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$. Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP (ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva*).

Inicio del tratamiento


El tratamiento con DIMEFUL se debe iniciar gradualmente para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales (ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

No se ha estudiado dimetilfumarato en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. El tratamiento concomitante de las recidivas en pacientes con EM con un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las infecciones.

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivadas de conformidad con los calendarios y recomendaciones de vacunación nacionales o locales durante el tratamiento con DIMEFUL.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con dimetilfumarato. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben


Gustavo H. Ojeda
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.069


administrarse a pacientes tratados con DIMEFUL a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.


Durante el tratamiento con DIMEFUL, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

En los seres humanos, el dimetilfumarato se metaboliza de forma extensa por las esterasas antes de alcanzar la circulación sistémica y se produce un metabolismo adicional a través del ciclo del ácido tricarbóxico, sin ninguna implicancia del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones con otros medicamentos en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP, en un estudio de glucoproteína P ni en los estudios de unión a proteínas del dimetilfumarato y del monometilfumarato.

El interferón beta-1a intramuscular y el acetato de glatiramer, medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con esclerosis múltiple, no alteraron el perfil farmacocinético del dimetilfumarato.

Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de dimetilfumarato probablemente esté mediada por las prostaglandinas. En estudios en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin recubrimiento entérico, 30 minutos antes del dimetilfumarato, durante 4 días o durante 4 semanas de administración, no alteró el perfil farmacocinético de dimetilfumarato. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con DIMEFUL en pacientes con EMRR. No se ha estudiado el uso continuo a largo plazo (>4 semanas) del ácido acetilsalicílico.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.065
Página 124 de 250

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria) en pacientes que toman dimetilfumarato.

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. Después de tomar DIMEFUL, se debe evitar durante la primera hora el consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas (con un volumen de alcohol superior al 30%), ya que el alcohol puede dar lugar a un aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

En estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (CYP) no se observó interacción entre dimetilfumarato y los anticonceptivos orales. En un estudio *in vivo*, la administración concomitante de dimetilfumarato con un anticonceptivo oral combinado (norgestimato y etinilestradiol) no causó ningún cambio relevante en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacciones con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos; sin embargo, no se espera que dimetilfumarato tenga un efecto sobre su exposición.

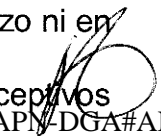
Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Uso en embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dimetilfumarato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar DIMEFUL durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos


Gustavo H. Ostero
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

apropiados (ver *Interacciones medicamentosas*). DIMEFUL sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el dimetilfumarato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dimetilfumarato en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que el dimetilfumarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (ver *Toxicidad para la reproducción*).

Uso en pediatría

La seguridad y efectividad de dimetilfumarato en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en geriatría

En los estudios clínicos no se incluyó suficiente cantidad de pacientes de ≥ 65 años que determine si ellos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dimetilfumarato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre la

capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en los estudios clínicos no se encontraron efectos relacionados con dimetilfumarato que pudieran potencialmente afectar a esta capacidad

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Las reacciones adversas descritas en las secciones de *Toxicología* y de *Toxicidad para la reproducción* a continuación no se observaron en los estudios clínicos, pero se detectaron en animales con niveles de exposición similares a los clínicos.

Mutagénesis

El dimetilfumarato y el monometilfumarato no fueron mutagénicos en ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). El dimetilfumarato no fue clastogénico en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en la rata.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del dimetilfumarato de hasta 2 años en ratones y ratas. Se administró dimetilfumarato por vía oral a dosis de 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día a ratones, y a dosis de 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día a ratas. En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (ABC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 2 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.


La incidencia de papiloma y carcinoma epidermoides en el estómago no glandular (anteestómago) aumentó con una exposición equivalente a la dosis recomendada en humanos en ratones y con una exposición inferior a la dosis recomendada en humanos en ratas (en base al ABC). El anteestómago de los roedores no tiene un equivalente en los seres humanos.


Toxicología

Se realizaron estudios preclínicos en roedores, conejos y monos con una suspensión de dimetilfumarato (dimetilfumarato en hidroxipropil metilcelulosa al 0,8%) administrada por sonda nasogástrica. El estudio crónico en perros se realizó con la administración oral de cápsulas de dimetilfumarato.

Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de dimetilfumarato en ratones, ratas, perros y monos. También, regeneración epitelial de los túbulos renales, indicadora de lesión, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas con administraciones permanentes (estudio de 2 años). En perros que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 11 meses, se observó el margen calculado para la atrofia cortical a dosis 3 veces la dosis recomendada basada en el ABC. En monos que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 12 meses, se observó necrosis de células individuales a dosis 2 veces la dosis recomendada basada en el ABC. Se observó fibrosis intersticial y atrofia cortical a dosis 6 veces la dosis recomendada basada en el ABC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Estos hallazgos se reportaron con aproximadamente la dosis


Guillermo H. Ostun
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-112468326-~~APPODERADO~~ #ANMAT

Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.088
Página 128 de 250

recomendada en ratas y con 3 veces la dosis recomendada en perros (en base al ABC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Los hallazgos en el antestómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis, inflamación, y papiloma y carcinoma epidermoides en los estudios de 3 meses o más de duración. El antestómago de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

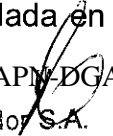
Toxicidad para la reproducción

La administración oral de dimetilfumarato a ratas macho a dosis de 75, 250 y 375 mg/kg/día antes y durante el apareamiento no produjo ningún efecto en la fertilidad de los machos ni siquiera con la dosis más alta analizada (al menos 2 veces la dosis recomendada en base al ABC). La administración oral de dimetilfumarato a ratas hembra a dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día antes y durante el apareamiento, y hasta el día 7 de gestación, indujo una reducción en el número de fases estrales en 14 días y aumentó el número de animales con diestro prolongado con la dosis más alta analizada (11 veces la dosis recomendada en base al ABC). Sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al número de fetos viables concebidos.

Se ha demostrado que el dimetilfumarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de dimetilfumarato en ratas o conejos. La administración de dimetilfumarato a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas gestantes durante el periodo de la organogénesis dio lugar a efectos adversos en las madres con dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada en base al ABC, y un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación (falanges metatarsianas y de las patas traseras) con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en


Sector 5
Rafael H. Cruz
Apoderado
C.N.M. 10.000.713

IF-2019-112468326-API-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Directora Técnica
Página 129 de 250
M.N. 14.083

base al ABC. El peso fetal más bajo y el retraso en la osificación se consideraron secundarios a la toxicidad materna (menor peso corporal y menor consumo de alimentos).

La administración oral de dimetilfumarato con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis no tuvo ningún efecto en el desarrollo embriofetal y dio lugar a un menor peso corporal en las madres con dosis 7 veces superiores a la dosis recomendada y un mayor número de abortos con dosis 16 veces superiores a la dosis recomendada, en base al ABC.

La administración oral de dimetilfumarato con dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia dio lugar a un menor peso corporal en las crías de la generación F1 y retrasos en la maduración sexual en los machos F1 con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al ABC. No hubo efectos en la fertilidad en las crías F1. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con dimetilfumarato fueron rubefacción y síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los síntomas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $> 1\%$) en los pacientes tratados con dimetilfumarato fueron rubefacción (3%) y síntomas gastrointestinales (4%).

Gador S.A.
Gadon S.A.
Apoederado
D.N.I. 10.000.713

IF-2019-112468326-APN-DOA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
D.N.I. 14.000

Las reacciones adversas aparecidas con el uso de dimetilfumarato, tanto en estudios clínicos como durante la experiencia poscomercialización se agrupan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: frecuentes (mayor del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un fármaco no son directamente comparables con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Asimismo, las reacciones adversas identificadas luego de la aprobación del medicamento son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, por lo que no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En caso de no poder estimarse la frecuencia del evento adverso a partir de los datos disponibles, ésta será "no conocida".

Infecciones e infestaciones: *Ocasionales:* Gastroenteritis. *Frecuencia no conocida:* Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Ocasionales:* Linfopenia y leucopenia. *Raras:* trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: *Raras:* Hipersensibilidad. *Frecuencia no conocida:* *anafilaxia**, *disnea**, *hipoxia**, *hipotensión** y *angioedema**.

Trastornos del sistema nervioso: *Ocasionales:* Sensación de quemazón.

Trastornos vasculares: *Frecuentes:* Rubefacción. *Ocasionales:* Sofocos.


Gustavo H. Ostun
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN/DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 131 de 250
M.M. 14.086

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* Diarrea, náuseas, dolor en la parte superior del abdomen y dolor abdominal. *Ocasionales:* Vómitos, dispepsia, gastritis y trastorno gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares: *Ocasionales:* aumento de aspartato-aminotransferasa y aumento de alanina-aminotransferasa. *Frecuencia no conocida:* daño hepático inducido por el medicamento*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Ocasionales:* Prurito, exantema y eritema.

Trastornos renales y urinarios: *Ocasionales:* Proteinuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Ocasionales: Sensación de calor.

Hallazgos de laboratorio: *Frecuentes:* Cetonas detectadas en orina.
Ocasionales: Albúmina presente en orina, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de alanina-aminotransferasa y disminución del número de leucocitos. *Frecuencia no conocida:* eosinofilia.

**Reacciones adversas comunicadas durante la experiencia poscomercialización.*

A continuación se describen algunas de estas reacciones adversas:

Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% vs. 4%) y sofocos (7% vs. 2%) fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfummarato que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede

incluir otros síntomas como calor, enrojecimiento, picazón y sensación de quemazón. Los síntomas de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que la padecen, pueden aparecer en forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes tratados con dimetilfumarato interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con dimetilfumarato (ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO e Interacciones medicamentosas*).

Gastrointestinales

La incidencia de síntomas gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14% vs. 10%], náuseas [12% vs. 9%], dolor en la parte superior del abdomen [10% vs. 6%], dolor abdominal [9% vs. 4%], vómitos [8% vs. 5%] y dispepsia [5% vs. 3%]) fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumarato que con placebo, respectivamente. Los síntomas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y éstos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato. Los síntomas gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con dimetilfumarato interrumpió el tratamiento debido a estos síntomas. La incidencia de los síntomas gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó

en un 1% de los pacientes tratados con dimetilfumarato (ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

Función hepática

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas en los estudios controlados con placebo. En la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran <3 veces el LSN. La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con dimetilfumarato en relación con el placebo se reportó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa y de aspartato-aminotransferasa ≥ 3 veces el LSN, respectivamente, en el 5% y 2% de los pacientes tratados con placebo y en el 6% y 2% de los pacientes tratados con dimetilfumarato. No se produjo ningún aumento de las transaminasas ≥ 3 veces el LSN simultáneamente con un aumento de bilirrubina >2 veces el LSN. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con dimetilfumarato o con placebo.

En la experiencia poscomercialización, se han comunicado casos de aumento de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por el medicamento (aumentos de las transaminasas ≥ 3 veces el LSN simultáneamente con aumentos de bilirrubina total >2 veces el LSN) tras la administración de dimetilfumarato, que remitieron al suspender el tratamiento

Renales

La incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumarato (9%) en comparación con el placebo (7%) en los estudios

controlados con placebo. La incidencia general de efectos adversos renales y urinarios fue similar en los pacientes tratados con dimetilfumarato y con placebo. No se notificaron casos de insuficiencia renal grave. En el análisis de orina, el porcentaje de pacientes con valores de proteína de 1+ o superiores fue similar en los pacientes tratados con dimetilfumarato (43%) y con placebo (40%). Por lo general, la proteinuria observada en los análisis de laboratorio no fue de carácter progresivo. En comparación con los pacientes tratados con placebo, se observó que la filtración glomerular estimada (FGe) aumenta en los pacientes tratados con dimetilfumarato, incluidos los pacientes con 2 casos consecutivos de proteinuria ($\geq 1+$).

Hematológicas

En estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (>98%) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con dimetilfumarato, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30% del valor basal. La mediana y la media del número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos $< 0,5 \times 10^9/L$ en $< 1\%$ de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con dimetilfumarato. Se observó un número de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/L$ en un paciente tratado con dimetilfumarato y en ningún paciente tratado con placebo.

En los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 9 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y $< 0,8 \times 10^9/l$ durante al menos seis meses; el 2 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario $< 0,5$

Ador SA
Apoderado
D.N.I. 10.330.713

IF-2019-112468226-9-AR-DGA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 135 de 250

x 10⁹/l durante al menos seis meses y, en este grupo, la mayoría de los recuentos linfocitarios permanecieron <0,5 x 10⁹/l con el tratamiento continuado.

Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia de moderada a grave(ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Se informó un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

Anomalías de laboratorio

En estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumurato (45%) en comparación con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los estudios clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con dimetilfumurato en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 25% vs. 15%, respectivamente) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentaron en los pacientes tratados con dimetilfumurato en relación con placebo (mediana de porcentaje de aumento desde el valor basal a los 2 años del 29% vs. 15%, respectivamente).

Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de

Farmacovigilancia

al

siguiente

link:

IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.

Rosana M. Hiral

Co-Directora Técnica

M.N. 14.088


Gustavo H. Cárdena
Apoderado
D.N.I. 19.653.713

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273(CARE).

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos de sobredosis con dimetilfumarato. Los síntomas descritos en estos casos fueron coherentes con el perfil de reacciones adversas conocido de dimetilfumarato. No se conoce ninguna intervención terapéutica para potenciar la eliminación de dimetilfumarato ni hay ningún antídoto conocido. En caso de sobredosis, se recomienda iniciar un tratamiento de apoyo sintomático según esté clínicamente indicado.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

PRESENTACIONES

Dimeful® 120: 1 frasco conteniendo 14, 28, 56, 60 y 100 cápsulas entéricas, 5 frascos con 100 cápsulas entéricas y 10 frascos con 100 cápsulas entéricas siendo las tres últimas de uso hospitalario.

Dimeful® 240: 1 frasco conteniendo 14, 28, 56, 60 y 100 cápsulas entéricas, 5 frascos con 100 cápsulas entéricas y 10 frascos con 100 cápsulas entéricas siendo las tres últimas de uso hospitalario.

Gador S.A.
Gador S.A. S. de R.L.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-11246836-00000-PS-ADGA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.063
Página 137 de 250

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C. Protegido de la luz.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.


Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.637

Fecha de última revisión: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
IF-2019-112468326-APN/DGA#ANMAT
Rosana M. Hilar
Co-Directora Técnica
M.N. 14.069



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-112063660 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.22 12:01:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.22 12:02:45 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

D I M E F U L[®] 120 - 240 mg
DIMETILFUMARATO 120 - 240 mg
Cápsulas entéricas

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Composición

Cada cápsula entérica de **DIMEFUL[®] 120** contiene:

Dimetilfumarato 120 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C, Talco, Trietilcitrate, Hidroxipropilcelulosa EXF y Opaglós GS-2-0700 c.s.

Componentes de la cápsula de gelatina: Dióxido de titanio, Colorante amarillo de quinoleína (DyC N°10) (CI 47005), Colorante FD&C verde N°3 (CI 42053) y Gelatina.

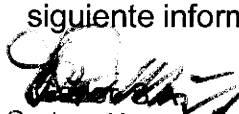
Cada cápsula entérica de **DIMEFUL[®] 240** contiene:

Dimetilfumarato 240 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C, Talco, Trietilcitrate, Hidroxipropilcelulosa EXF y Opaglós GS-2-0700 c.s.

Componentes de la cápsula de gelatina: Dióxido de titanio, Colorante amarillo de quinoleína (DyC N°10) (CI 47005), Colorante FD&C verde N°3 (CI 42053) y Gelatina.

Su médico le ha prescrito DIMEFUL[®]. Antes de empezar a tomarlo, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.003

respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico.

DIMEFUL® está sujeto a un plan de seguimiento adicional, que incluye medidas tendientes a agilizar la detección y la difusión de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. En este prospecto encontrará los datos para la comunicación de cualquier inconveniente que tuviera con el producto.

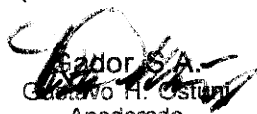
Si usted posee alguna pregunta sobre DIMEFUL®, **CONSULTE A SU MÉDICO.**


Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

¿QUÉ ES DIMEFUL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

DIMEFUL® es un medicamento que contiene dimetilfumarato como principio activo.

*DIMEFUL® se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) con recaídas, incluyendo el síndrome clínico aislado, la EM con recaídas y remisiones y la EM secundaria progresiva activa, en personas adultas. Se cree que la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que provoca inflamación en el sistema nervioso central (SNC). Una enfermedad autoinmune significa que el sistema inmune del organismo ataca sus propias células, ocasionando inflamación; en el caso de la EM son principalmente afectadas las células del SNC, incluyendo el cerebro y la médula espinal. Los ataques sintomáticos (llamados *recaídas*) son seguidos por períodos en los que los síntomas*


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-112468326-APN-DGIA#ANMAT
Rosana M. Hiral
Co-Directora Técnica
M.N. 14.085

desaparecen completa o parcialmente (llamados *remisiones*). Los síntomas varían de un paciente a otro pero suelen incluir: dificultades para andar, alteraciones del equilibrio y problemas visuales.

DIMEFUL® actuaría impidiendo que el sistema de defensa del organismo dañe el SNC. DIMEFUL no cura la EM pero ayuda a reducir el número de eventos de recaídas, enlenteciendo la progresión de los problemas físicos que derivan de la EM (la progresión de la discapacidad).

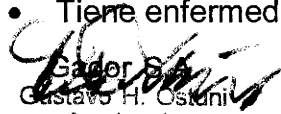
ANTES DE USAR DIMEFUL®- Advertencias y precauciones


DIMEFUL® puede afectar al **número de glóbulos blancos**, los **riñones** e **hígado**. Antes de comenzar a tomar DIMEFUL® y periódicamente durante el tratamiento, su médico le hará análisis de sangre y orina para obtener un recuento de glóbulos blancos y comprobar que sus riñones e hígado funcionan correctamente. Si presenta una disminución del número de glóbulos blancos durante el tratamiento, el médico puede considerar la interrupción del mismo.

Se han identificado casos de una infección oportunista llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al tratamiento con dimetilfumurato. La LMP puede presentarse con síntomas similares a los de la esclerosis múltiple, y debe consultar a su médico inmediatamente si aparecen síntomas de nueva alteración neurológica (por ejemplo, disfunción motora, síntomas cognitivos o psiquiátricos).

Antes de comenzar a tomar DIMEFUL®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- Tiene enfermedad renal;
- Tiene enfermedad hepática;


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 40.880.713


Gado S.A.
IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT
Rosana M. Filat
Co-Directora Técnica
M.N. 14.083

- Tiene enfermedad del estómago o del intestino;
- Tiene una infección (*por ejemplo, neumonía*);
- Presenta o ha presentado recuento de glóbulos blancos bajos (bajos linfocitos);
- Está embarazada o cree que podría estarlo, o tiene intención de quedar embarazada;
- Está amamantando (*dando el pecho a su bebé*).

Informe a su médico sobre **todos los medicamentos que toma, ha tomado recientemente o podría tener que tomar**, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios. Informe a su médico en particular si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- **Medicamentos que contienen ésteres de ácido fumárico** (fumaratos) utilizados para tratar la psoriasis.
- **Medicamentos que afectan al sistema inmunitario del organismo**, incluidos **otros medicamentos utilizados para tratar la EM**, tales como fingolimod, natalizumab, teriflunomida, alemtuzumab, ocrelizumab o cladribina, o algunos **tratamientos normalmente usados para el cáncer** (rituximab o mitoxantrona).
- **Medicamentos que afectan a los riñones**, incluidos algunos **antibióticos** (utilizados para tratar las infecciones), **diuréticos** (medicamentos que aumentan la eliminación de orina), ciertos tipos de **analgésicos** (como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares, y medicamentos de venta sin receta) y medicamentos que contienen **litio**.
- El uso de DIMEFUL® y la administración de determinados tipos de vacunas

(vacunas atenuadas) podría causarle una infección y por lo tanto se deben evitar. Su médico le indicará si le deben administrar otros tipos de vacunas (vacunas inactivadas).

Toma de DIMEFUL® con alcohol

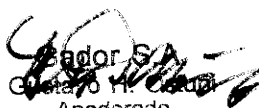
Después de tomar DIMEFUL® se debe evitar durante la primera hora el consumo de más de una pequeña cantidad (más de 50 ml) de bebidas alcohólicas fuertes (con un volumen de alcohol de más del 30%, como los licores) porque el alcohol puede interaccionar con este medicamento. Puede producir una inflamación del estómago (gastritis), especialmente en personas con tendencia a padecer esta afección.


Si necesita información adicional **consulte a su médico.**

¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR DIMEFUL®?

No tome DIMEFUL®:

- Si es alérgico al dimetilfumarato, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento;
- Si es menor de 18 años; se desconocen la seguridad y la eficacia de dimetilfumarato en niños y adolescentes menores de 18 años;
- Si está embarazada (a no ser que lo haya hablado con su médico);
- Si está amamantando (dando el pecho a su bebé). DIMEFUL® no se debe usar durante la lactancia. Su médico le ayudará a decidir si debe dejar de amamantar, o si no debe tomar DIMEFUL®. Esta decisión conlleva sopesar los beneficios de la lactancia para su hijo y los beneficios del tratamiento para usted.


Gadur S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-112468326-APN DGA#ANMAT
Gadur S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 143 de 250

USO APROPIADO DE DIMEFUL

- Tome DIMEFUL® exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más que el que le prescribieron. En caso de duda, **consulte de nuevo a su médico.**
- DIMEFUL® se toma por vía oral. **Las cápsulas se deben tomar enteras**, con algo de agua. No parta, triture, disuelva ni chupe o mastique las cápsulas porque se podrían incrementar algunos efectos adversos.
- Tome DIMEFUL® con alimentos. Ayuda a reducir algunos de los efectos adversos más frecuentes (ver *EFFECTOS INDESEABLES*).
- La **dosis de inicio** habitualmente es de 120 mg dos veces al día (una por la mañana y otra por la noche) durante los primeros 7 días. Luego el médico puede incrementar la dosis (**dosis habitual**) a 240 mg dos veces al día (una por la mañana y otra por la noche). Nunca modifique usted la dosis sin que su médico se lo haya indicado.
- Si olvidó tomar alguna dosis, no tome una dosis doble para compensarla. Puede tomar la dosis olvidada si transcurrirán al menos 4 horas entre las dosis. De lo contrario, espere hasta la hora de la siguiente dosis.
- Si usted ha tomado demasiado DIMEFUL® o sobrepasa la dosis, llame a su médico o a un Centro de Toxicología a la brevedad:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

- Si tiene cualquier otra duda sobre este medicamento, consulte con su médico.


Gador S.A.
Gustavo I. Oberoi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 144 de 250 M.N. 14.083

EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, DIMEFUL® puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos graves

- *Recuentos de linfocitos moderadamente bajos o muy bajos:* los recuentos de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre) pueden disminuir con el tratamiento. Un recuento de glóbulos blancos bajo durante un período de tiempo prolongado puede aumentar el riesgo de infección, incluida una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. Los síntomas pueden incluir una debilidad nueva o empeoramiento de la debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; cambios en la visión, en el pensamiento o en la memoria; o confusión o cambios de personalidad que duran más de varios días.

Llame al médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

- *Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)* (ver el párrafo precedente y la sección *ANTES DE USAR DIMEFUL®- Advertencias y precauciones*): la frecuencia de este efecto adverso no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
- *Reacciones alérgicas:* la frecuencia de las reacciones alérgicas graves no puede estimarse a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida).

El enrojecimiento de la cara o del cuerpo (*rubefacción*) es un efecto

adverso frecuente (*puede afectar a más de 1 de cada 10 personas*). Sin embargo, si tiene enrojecimiento de la cara o del cuerpo y presenta alguno de estos signos:

- hinchazón de cara, labios, boca o lengua (angioedema)
- silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aliento (disnea, hipoxia)
- mareos o pérdida del conocimiento (hipotensión)

Deje de tomar DIMEFUL® y llame al médico inmediatamente.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a *más de 1 de cada 10 personas*):

- enrojecimiento de la cara o del cuerpo,
- sensación de calor, ardor o picazón (rubefacción)
- heces sueltas (diarrea)
- náuseas o vómitos
- dolor o retortijones de estómago

Los pacientes que toman DIMEFUL® por primera vez son más propensos a padecer estos efectos indeseables (principalmente en el curso del primer mes de tratamiento). En la mayoría de los pacientes estos síntomas son de leves a moderados y tienden a desaparecer con el tiempo.

✓ ***Si toma DIMEFUL® con las comidas puede contribuir a la reducción de estos efectos adversos.***

- Mientras se está en tratamiento con DIMEFUL® es frecuente que los análisis de orina presenten cetonas (sustancias que se producen naturalmente en el organismo).

- ✓ **Consulte a su médico sobre cómo tratar estos efectos adversos.** Su médico podrá reducirle la dosis. No reduzca Ud. la dosis a no ser que su médico se lo indique.

Efectos adversos ocasionales (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- gastroenteritis (inflamación de la mucosa intestinal)
- vómitos
- dispepsia (indigestión)
- gastritis (inflamación de la mucosa del estómago)
- trastornos gastrointestinales
- sensación de ardor
- sofocos, sensación de calor
- prurito (picazón de la piel)
- exantema (erupciones agudas y extensas de la piel)
- eritema (manchas rosáceas o rojizas acompañadas de picazón en la piel)

Efectos adversos ocasionales que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina

- niveles bajos de glóbulos blancos (*linfopenia, leucopenia*) en sangre. Un descenso de los glóbulos blancos puede hacer que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir infecciones. Si tiene una infección grave (como una *neumonía*) comuníquese a su médico inmediatamente

- proteínas (*albúmina*) en orina
- aumento de las enzimas hepáticas (*ALT, AST*) en sangre

Efectos adversos raros (*pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas*)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- reducción de las plaquetas sanguíneas

Frecuencia no conocida (*no puede estimarse a partir de los datos disponibles*)

- inflamación del hígado y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (*ALT o AST simultáneamente con bilirrubina*)

Estos no son todos los efectos adversos de DIMEFUL®. Pregunte a su médico para más información.

Comunicación de efectos no deseados

Si usted experimenta un efecto no deseado, consulte a su médico, aún si ese efecto no se encuentra listado en este prospecto. También puede contactarse con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, vía mail a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273(CARE).

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos no deseados, usted puede contribuir a conocer más acerca seguridad de este medicamento.

RECORDATORIO

Gador S.A.
Guillermo H. Guini
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN/DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.H. 14.000
Página 148 de 250

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

OTRAS PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA DIMEFUL®

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce el efecto de DIMEFUL® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se espera que DIMEFUL® afecte su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve DIMEFUL® a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), y en su envase original para protegerlo de la luz.
- No utilice este medicamento si el envase está dañado.
- Ud. puede tomar DIMEFUL® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome DIMEFUL® luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

DIMEFUL® 120: 1 frasco conteniendo 14, 28, 56, 60 y 100 cápsulas entéricas, 5 frascos con 100 cápsulas entéricas y 10 frascos con 100 cápsulas entéricas, siendo las tres últimas de uso hospitalario.

DIMEFUL® 240: 1 frasco conteniendo 14, 28, 56, 60 y 100 cápsulas entéricas, 5 frascos con 100 cápsulas entéricas y 10 frascos con 100 cápsulas entéricas, siendo las tres últimas de uso hospitalario.

Gador S.A.
C.R. 14.000
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-112468326-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 149 de 250

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.


Darwin 429, C1414CUI C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias
Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.637

Fecha de última revisión: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
IF-2019-11246832-6-APN-DGA#ANMAT
Co. Editora Técnica
M.N. 14.003



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-112063660 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.22 12:02:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.22 12:01:34 -03:00