

## DISPOSICIÓN N° 12198



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 01 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000434-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios

## DISPOSICIÓN N° 12198



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad

## DISPOSICIÓN N° 12198



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

medicinal de nombre comercial DIMETEC y nombre/s genérico/s DIMETILFUMARATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 07/09/2016 15:23:00, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/09/2016 15:23:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 07/09/2016 15:23:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/09/2016 15:23:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/09/2016 15:23:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 07/09/2016 15:23:00.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

## DISPOSICIÓN N° 12198



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma MONTE VERDE S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 07/09/2016 15:23:00 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000434-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### DIMETEC DIMETILFUMARATO 120 mg y 240 mg Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

#### **Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es DIMETEC y para qué se utiliza?**
- 2- Antes de usar DIMETEC**
- 3- ¿Cómo tomar DIMETEC?**
- 4- Posibles eventos adversos**
- 5- Conservación del envase**
- 6- Información adicional**

#### **1- ¿Qué es DIMETEC y para qué se utiliza?**

DIMETEC contiene dimetilfumarato.

Dimetilfumarato se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente.

La EM es una enfermedad a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. La EM remitente-recurrente se caracteriza por presentar ataques repetidos (brotes) de síntomas de afectación neurológica. Los síntomas varían de un paciente a otro pero suelen incluir: dificultades para andar, alteraciones del equilibrio y problemas visuales. Estos síntomas pueden desaparecer por completo cuando el brote llega a su fin, pero algunos problemas pueden permanecer.

DIMETEC actúa impidiendo que el sistema de defensa del organismo dañe el cerebro y la médula espinal. Esto también puede ayudar a retrasar el futuro deterioro de su EM.

#### **2- Antes de usar DIMETEC**

#### **No debe tomar DIMETEC:**

Si es alérgico al dimetilfumarato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

### **Tenga especial cuidado:**

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento como los siguientes:

- Medicamentos que contienen ésteres del 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 o mitoxantrona, o algunos tratamientos normalmente usados para el cáncer.
- Medicamentos que afectan a los riñones, incluidos algunos antibióticos (utilizados para tratar las infecciones), diuréticos (comprimidos 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.
- Anticonceptivos orales (también denominados "anticonceptivos hormonales")

Dimetilfumarato puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales. Utilice una forma adicional de anticoncepción (por ejemplo un preservativo) mientras esté en tratamiento.

- Las vacunas administradas mientras se sigue un tratamiento con dimetilfumarato pueden presentar una efectividad menor a la normal. El uso de dimetilfumarato y la administración de determinados tipos de vacunas (*vacunas atenuadas*) podría causarle una infección y por lo tanto se debe evitar.

#### *Toma de DIMETEC con alimentos y alcohol*

Después de tomar DIMETEC 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 interactuar con este medicamento. Puede producir una inflamación del estómago (*gastritis*), especialmente en personas con tendencia a padecer esta afección.

#### *Embarazo y lactancia*

-Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

-No utilice DIMETEC durante el embarazo a no ser que lo haya hablado con su médico.

-Se desconoce si los componentes de DIMETEC pasan a la leche materna. No se debe usar durante la lactancia. Su médico le ayudará a decidir si debe dejar de amamantar, o si debe dejar de tomar DIMETEC. Esta decisión conlleva sopesar los beneficios de la lactancia para su hijo y los beneficios del tratamiento para usted.

#### *Conducción y uso de máquinas*

Se desconoce el efecto de DIMETEC sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Su médico le dirá si su enfermedad le permite conducir y utilizar máquinas de forma segura.

### **Tenga en cuenta que:**

- Se han identificado casos de una infección oportunista llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al tratamiento con dimetilfumarato. 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).

- DIMETEC puede afectar al número de glóbulos blancos, los riñones y el hígado. Antes de comenzar con su administración, su médico debe hacerle un análisis de sangre para obtener un recuento de glóbulos blancos y comprobar que sus riñones e hígado funcionan correctamente. A su vez, su médico le hará estudios periódicamente durante el tratamiento.

- Consulte a su médico antes de empezar a tomar DIMETEC si tiene:

- una enfermedad renal grave
- una enfermedad hepática grave
- una enfermedad del estómago o del intestino
- una infección grave (por ejemplo neumonía)

#### *Niños y adolescentes*

DIMETEC no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de dimetilfumarato en este grupo de edades se desconocen.

### **3- ¿Cómo tomar DIMETEC?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### Dosis de inicio

120 mg dos veces al día.

Tome esta dosis de inicio durante los primeros 7 días, después tome la dosis habitual.

#### Dosis habitual

240 mg dos veces al día.

-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 dimetilfumarato con alimentos ya que ayuda a reducir algunos de los frecuentes efectos adversos.

**Si toma más DIMETEC del que debe**



Si toma demasiadas cápsulas, informe a su médico inmediatamente.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame a un Centro de Toxicología (ver más adelante), indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

#### **Si olvidó tomar DIMETEC**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Puede tomar la dosis olvidada si transcurren al menos 4 horas entre las dosis.

De lo contrario, espere hasta la hora de la siguiente dosis.

#### **Si interrumpe el tratamiento con DIMETEC**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4- Posibles eventos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Efectos graves**

*Reacciones alérgicas:* son poco frecuentes y pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas.

El enrojecimiento de la cara o del cuerpo (*rubefacción*) es un efecto adverso muy 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 los siguientes signos debe dejar de tomar DIMETEC y llamar al médico inmediatamente:

- hinchazón de cara, labios, boca o lengua
- silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aliento

*Leucoencefalopatía progresiva múltiple:* Es una infección inusual del cerebro que puede conducir a la muerte o una severa incapacidad, cuya frecuencia es no conocida, ya que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

- enrojecimiento de la cara o del cuerpo
- sensación de calor, calor, sensación de ardor o picor (*rubefacción*)
- heces acuosas (*diarrea*)
- náuseas o vómitos
- dolor o retorcijones de estómago

Tomar el medicamento con alimentos puede ayudar a reducir los efectos adversos anteriores.

Mientras se está en tratamiento con DIMETEC es frecuente que los análisis de orina presenten cetonas (unas 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 se reduzca la dosis a no ser que su médico se lo indique.

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

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

**Efectos adversos frecuentes, 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

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.**

#### **5- Conservación del envase**

Almacenar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

**Caducidad:** No utilice DIMETEC después de la fecha de vencimiento.

**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**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**6- Información adicional**

Composición de DIMETEC cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

El principio activo es dimetilfumarato.

Los demás componentes de DIMETEC son: sacarosa, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, copolímero de polivinil caprolactam – polivinil acetato – polietilen glicol, povidona, copolímero de ácido metacrílico L100-55, triglicéridos de cadena media, estearato de magnesio, colorante azul brillante (CI 42090), colorante amarillo ocaso (CI 15985), óxido de hierro amarillo (CI 77492), dióxido de titanio y gelatina.

**Presentación**

Envase conteniendo 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes de 120 mg.

Envase conteniendo 56 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes de 240 mg.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**ELABORADO EN:**

*Elaboración hasta el granel:* Ing. Torcuato Di Tella N° 936/68 y Rivadavia N° 953/57, Localidad Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. (NOVOCAP S.A.)

*Acondicionamiento primario y secundario:* Ruta Nacional N° 40 s/n° esq.  
Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.  
(MONTE VERDE S.A.)

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
POLLOLA Walter Oscar  
CUIL 20165580185

  
anmat  
Monte Verde S.A  
CUIT 30700743140  
Asuntos Regulatorios

## PROYECTO DE PROSPECTO

### DIMETEC DIMETILFUMARATO 120 mg y 240 mg Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta

#### FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de 120 mg contiene:

Dimetilfumarato	120,0000 mg.
Sacarosa	82,7700 mg.
Almidón de maíz	13,7600 mg.
Dióxido de silicio coloidal	16,3700 mg.
Crospovidona	6,0000 mg.
Copolímero de polivinil caprolactam – polivinil acetato – polietilen glicol	6,0000 mg.
Povidona	35,4700 mg.
Copolímero de ácido metacrílico L100-55	22,7100 mg.
Triglicéridos de cadena media	2,3100 mg.
Estearato de magnesio	2,2700 mg.
Colorante azul brillante (CI 42090)	0,0113 mg.
Colorante amarillo ocazo (CI 15985)	0,0011 mg.
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0827 mg.
Dióxido de titanio	1,6219 mg.
Gelatina	74,2830 mg.

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de 240 mg contiene:

Dimetilfumarato	240,0000 mg.
Sacarosa	165,5500 mg.
Almidón de maíz	27,5100 mg.
Dióxido de silicio coloidal	32,7400 mg.
Crospovidona	12,0000 mg.
Copolímero de polivinil caprolactam – polivinil acetato – polietilen glicol	12,0000 mg.
Povidona	70,9400 mg.
Copolímero de ácido metacrílico L100-55	45,4200 mg.
Triglicéridos de cadena media	4,6200 mg.
Estearato de magnesio	4,5400 mg.
Colorante azul brillante (CI 42090)	0,0453 mg.
Colorante amarillo ocazo (CI 15985)	0,0043 mg.
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,3332 mg.
Dióxido de titanio	1,0628 mg.
Gelatina	116,5544 mg.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inmunomodulador - Antiinflamatorio

Código ATC: N07XX09 (Otros medicamentos del sistema nervioso)

## **INDICACIONES:**

DIMETEC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

## **FARMACOLOGÍA:**

### **Mecanismo de acción:**

El mecanismo mediante el cual el dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no se conoce por completo. Los estudios preclínicos indican que 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]).

## **FARMACOCINÉTICA:**

### **Absorción:**

Dimetilfumarato administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en su principal metabolito, el monometilfumarato, que también es activo. El dimetilfumarato no es cuantificable en el plasma tras la administración oral. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con el dimetilfumarato se realizaron con concentraciones de monometil fumarato en plasma.

El  $T_{max}$  del monometil fumarato es de 2 a 2,5 horas. Como son cápsulas con microgránulos gastrorresistentes, la absorción no comienza hasta que salen del estómago (generalmente en menos de 1 hora). Tras la administración de 240 mg dos veces con alimentos, la mediana del pico ( $C_{max}$ ) fue de 1,72 mg/l y la exposición global (AUC) fue de 8,02 h.mg/l en los sujetos con esclerosis múltiple. En general, la  $C_{max}$  y el AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (120 mg a 360 mg). Los alimentos no afectan de forma clínicamente significativa a la exposición del dimetilfumarato. Sin embargo, dimetilfumarato debe tomarse con alimentos ya que mejora la tolerabilidad con respecto a los acontecimientos 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 %.

### **Biotransformación:**

El dimetilfumarato se metaboliza extensamente, excretándose menos de un 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. Se produce un metabolismo adicional mediante el ciclo del ácido tricarbólico sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de

<sup>14</sup>C-dimetilfumarato identificó la glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano.

Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el monometil fumarato. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, siendo la exhalación de CO<sub>2</sub> la vía principal de eliminación.

#### ***Eliminación:***

La exhalación de CO<sub>2</sub> es la vía principal de eliminación del dimetilfumarato, que representa el 60 % de la dosis. La eliminación renal y fecal son las vías secundarias de eliminación, que representan el 15,5 % y el 0,9 % de la dosis respectivamente.

La semivida 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.

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.

El sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del dimetilfumarato. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

#### ***Población pediátrica***

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 18 años.

#### ***Insuficiencia renal***

Dado que la vía renal es la vía secundaria de eliminación del dimetilfumarato y representa menos del 16 % de la dosis administrada, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia renal.

#### ***Insuficiencia hepática***

Dado que el dimetilfumarato y el monometilfumarato se metabolizan por las esterasas, sin intervención del sistema CYP450, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia hepática.

### **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

#### ***Posología***

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa a la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

La reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede disminuir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

Se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de dimetilfumarato con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

#### *Personas de edad avanzada*

En base al modo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en las personas de edad avanzada.

#### *Insuficiencia hepática y renal*

En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave.

#### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica para dimetilfumarato en niños menores de 10 años con esclerosis múltiple. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes de 10 a 18 años.

### **Forma de administración**

Vía oral.

No se debe triturar, dividir, disolver, chupar, ni masticar la cápsula o el contenido de la misma.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

#### **Análisis de sangre/laboratorio:**

DIMETEC puede reducir los recuentos de linfocitos. No se lo ha estudiado en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con DIMETEC se debe solicitar un hemograma completo. Se recomienda asimismo evaluar los hemogramas completos después de 3 meses de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en los ensayos clínicos en sujetos tratados con dimetilfumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) y de la función hepática (por ejemplo ALT y AST) 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.

#### **Insuficiencia renal y hepática grave:**

No se ha estudiado el uso de dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave, y por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

#### **Enfermedad gastrointestinal activa grave:**

No se ha estudiado el uso de dimetilfumarato en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

#### **Rubefacción:**



Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de la posibilidad de sufrir reacciones de rubefacción de intensidad leve, moderada o incluso graves, probablemente asociados a reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas.

La administración de DIMETEC con alimentos puede reducir la incidencia de rubefacción. Alternativamente, la administración de aspirina sin cubierta entérica (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la dosificación de DIMETEC puede reducir la incidencia o gravedad de los sofocos.

#### **Infecciones:**

Si un paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con DIMETEC y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con DIMETEC para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con DIMETEC hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

#### **Anafilaxia y angioedema:**

DIMETEC puede causar anafilaxia y angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y síntomas incluyen: dificultad para respirar, urticaria e hinchazón de la garganta y la lengua. Los pacientes deben ser instruidos para interrumpir su administración y buscar atención médica inmediata en caso de que experimente signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

#### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:**

Se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al tratamiento con dimetilfumarato, una infección oportunista cerebral causada por el virus John Cunningham (virus JC). La linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a  $0,5 \times 10^9/l$  a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilfumarato ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP. Para intentar reducir el riesgo de LMP asociado a la administración de DIMETEC y de detectar precozmente su aparición, se recomienda a los profesionales de la salud:

Antes de iniciar el tratamiento:

- 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:

- Realizar hemogramas completos cada tres meses.
- 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 de 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 realizar una vigilancia más estrecha del paciente.
- 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 Dimetec hasta descartar el diagnóstico.

## **INTERACCIONES:**

No se ha estudiado dimetilfumarato en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. En los estudios clínicos de esclerosis múltiple, el tratamiento concomitante de las recaídas con un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las infecciones.

El efecto de la vacunación durante el tratamiento con dimetilfumarato no se ha estudiado. Se desconoce si el tratamiento con dimetilfumarato puede reducir la eficacia de algunas vacunas. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con dimetilfumarato 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 DIMETEC, 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 implicación del sistema del citocromo P450 (CYP).

Se realizaron pruebas clínicas para detectar posibles interacciones entre el dimetilfumarato y los medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con esclerosis múltiple, el interferón beta-1a intramuscular y el acetato de glatiramer, y no alteraron el perfil farmacocinético del dimetilfumarato.

La administración de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de dimetilfumarato, no altera el perfil farmacocinético de dimetilfumarato y reduce la incidencia y la intensidad de la rubefacción. No obstante, no se recomienda el uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la rubefacción. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con dimetilfumarato.

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, AINES 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. El consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas sin diluir (con un volumen de alcohol superior al 30 %) puede dar lugar al aumento de la velocidad de disolución de dimetilfumarato y por lo tanto al 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. Aunque no se espera que haya interacciones, se deben considerar medidas anticonceptivas no hormonales con dimetilfumarato.

## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dimetilfumarato en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar DIMETEC durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados. DIMETEC 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. En estudios preclínicos no se sugirió que el dimetilfumarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con dimetilfumarato, se presentan en la siguiente tabla. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresan según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	No conocida
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos	Diarrea	Muy frecuente

gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

#### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

##### **Rubefacción**

La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picazón y sensación de quemazón).

Los acontecimientos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato.

##### **Gastrointestinales**

Los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten acontecimientos gastrointestinales, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato.

##### **Transaminasas hepáticas**

Podría observarse un aumento de las transaminasas hepáticas. En la mayoría de los pacientes pueden ser < 3 veces el límite superior de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas se observa sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento.

### **Renales**

Por lo general, se observa proteinuria no progresiva. No se notificaron casos de insuficiencia renal grave.

### **Hematológicas**

El número medio de linfocitos desciende durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuye aproximadamente un 30 % del valor basal. La mediana y la media del número de linfocitos permanecen dentro de los límites de la normalidad.

No se observa un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un número de linfocitos  $< 0,8 \times 10^9/l$  o  $< 0,5 \times 10^9/l$ . Se puede observar un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

### **Anomalías de laboratorio**

La determinación de cetonas en orina (1+ o superior) puede dar positiva. No se observaron consecuencias clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D pueden disminuir en los pacientes tratados con dimetil fumarato y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentar, aunque los valores medios de ambos parámetros pueden permanecer dentro de los límites de la normalidad.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas 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:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

## **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD**

Las reacciones adversas descritas a continuación se observaron en animales con niveles de exposición similares a los clínicos.

### **Mutagénesis**

El dimetil fumarato y el monometil fumarato no fueron mutagénicos en ensayos *in vitro*. El dimetil fumarato no fue clastogénico en ensayos *in vivo*.

### **Carcinogénesis**

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del dimetil fumarato en roedores. En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (AUC) 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 3 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 AUC). El antestómago de los roedores no tiene un equivalente en los seres humanos.

### **Toxicología**

Se realizaron estudios preclínicos con una suspensión de dimetil fumarato (dimetil fumarato en hidroxipropil metilcelulosa al 0,8%) administrada por sonda nasogástrica. Los cambios observados a nivel renal fueron: regeneración epitelial de los túbulos renales (indicador de lesión), hiperplasia tubular renal, atrofia cortical, y necrosis de células individuales y fibrosis intersticial en monos que recibieron dosis orales diarias de dimetil fumarato a dosis 6 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

También se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Estos hallazgos se reportaron con aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 6 veces la dosis recomendada en perros (en base al AUC). 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. El antestómago de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

### **Toxicidad para la reproducción**

La administración oral de dimetil fumarato 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. La administración oral de dimetil fumarato 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 AUC). Sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al número de fetos viables concebidos.

Se ha demostrado que el dimetil fumarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de dimetil fumarato en ratas o conejos. La administración de dimetil fumarato 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 AUC, 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 base al AUC. 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 dimetil fumarato 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 AUC.

La administración oral de dimetil fumarato 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 y retrasos en la maduración sexual en los machos con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. No hubo efectos en la

fertilidad en las crías. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han notificado casos de sobredosis.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON  
LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

#### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

#### **HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

### **CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

### **PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 14 cápsulas con microgránulos gastroresistentes de 120 mg.

Envase conteniendo 56 cápsulas con microgránulos gastroresistentes de 240 mg.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO:** MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito,  
Provincia de San Juan, República Argentina.

**ELABORADO EN:**

*Elaboración hasta el granel:* Ing. Torcuato Di Tella N° 936/68 y Rivadavia N°  
953/57, Localidad Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.  
(NOVOCAP S.A.)

*Acondicionamiento primario y secundario:* Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8,  
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE  
VERDE S.A.)

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
POLLOLA Walter Oscar  
CUIL 20165580185

  
anmat  
Monte Verde S.A  
CUIT 30700743140  
Asuntos Regulatorios



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**DIMETEC  
DIMETILFUMARATO 120 mg**

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



POLLOLA Walter Oscar  
CUIL 20165580185



Monte Verde S.A  
CUIT 30700743140  
Asuntos Regulatorios

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**DIMETEC  
DIMETILFUMARATO 240 mg**

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



POLLOLA Walter Oscar  
CUIL 20165580185



Monte Verde S.A  
CUIT 30700743140  
Asuntos Regulatorios

## PROYECTO DE RÓTULO

### DIMETEC DIMETILFUMARATO 120 mg Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta

**CONTENIDO:** 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

#### FÓRMULA:

Dimetilfumarato	120,0000	mg.
Sacarosa	82,7700	mg.
Almidón de maíz	13,7600	mg.
Dióxido de silicio coloidal	16,3700	mg.
Crospovidona	6,0000	mg.
Copolímero de polivinil caprolactam – polivinil acetato – polietilen glicol	6,0000	mg.
Povidona	35,4700	mg.
Copolímero de ácido metacrílico L100-55	22,7100	mg.
Triglicéridos de cadena media	2,3100	mg.
Estearato de magnesio	2,2700	mg.
Colorante azul brillante (CI 42090)	0,0113	mg.
Colorante amarillo ocaso (CI 15985)	0,0011	mg.
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0827	mg.
Dióxido de titanio	1,6219	mg.
Gelatina	74,2830	mg.

#### POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

#### CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

#### VENCIMIENTO:

#### LOTE:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

#### CERTIFICADO N°:

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**ELABORADO EN:**

*Elaboración hasta el granel:* Ing. Torcuato Di Tella N° 936/68 y Rivadavia  
N° 953/57, Localidad Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República  
Argentina. (NOVOCAP S.A.)

*Acondicionamiento primario y secundario:* Ruta Nacional N° 40 s/n° esq.  
Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.  
(MONTE VERDE S.A.)

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



POLLOLA Walter Oscar  
CUIL 20165580185



Monte Verde S.A  
CUIT 30700743140  
Asuntos Regulatorios

## PROYECTO DE RÓTULO

### DIMETEC DIMETILFUMARATO 240 mg Cápsulas con microgránulos gastroresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta

**CONTENIDO:** 56 cápsulas con microgránulos gastroresistentes.

#### FÓRMULA:

Dimetilfumarato	240,0000	mg.
Sacarosa	165,5500	mg.
Almidón de maíz	27,5100	mg.
Dióxido de silicio coloidal	32,7400	mg.
Crospovidona	12,0000	mg.
Copolímero de polivinil caprolactam – polivinil acetato – polietilen glicol	12,0000	mg.
Povidona	70,9400	mg.
Copolímero de ácido metacrílico L100-55	45,4200	mg.
Triglicéridos de cadena media	4,6200	mg.
Estearato de magnesio	4,5400	mg.
Colorante azul brillante (CI 42090)	0,0453	mg.
Colorante amarillo oca (CI 15985)	0,0043	mg.
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,3332	mg.
Dióxido de titanio	1,0628	mg.
Gelatina	116,5544	mg.

#### POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

#### CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

#### VENCIMIENTO:

#### LOTE:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

#### CERTIFICADO N°:

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**ELABORADO EN:**

*Elaboración hasta el granel:* Ing. Torcuato Di Tella N° 936/68 y Rivadavia  
N° 953/57, Localidad Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República  
Argentina. (NOVOCAP S.A.)

*Acondicionamiento primario y secundario:* Ruta Nacional N° 40 s/n° esq.  
Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.  
(MONTE VERDE S.A.)

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

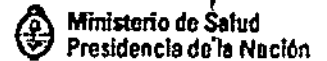


POLLOLA Walter Oscar  
CUIL 20165580185



Monte Verde S.A  
CUIT 30700743140  
Asuntos Regulatorios





2 de noviembre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 12198**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58160**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000434-15-5**

**Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

**Troquel**

DIMETILFUMARATO 120 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES

643371

DIMETILFUMARATO 240 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES

643384

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 1192

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 669

1



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798





Buenos Aires, 01 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 12198

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58160**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: MONTE VERDE S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7265

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: DIMETEC

Nombre Genérico (IFA/s): DIMETILFUMARATO

Concentración: 120 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS  
GASTRORRESISTENTES

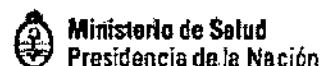
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

DIMETILFUMARATO 120 mg

**Excipiente (s)**

SACAROSA 82,77 mg MICROGRANULADO  
ALMIDON DE MAIZ 13,76 mg MICROGRANULADO  
DÍOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 16,37 mg MICROGRANULADO  
CROSPVIDONA 6 mg MICROGRANULADO  
COPOLIMERO DE POLIVINIL CAPROLACTAM - POLIVINILACETATO - POLIETILENGLICOL 6 mg MICROGRANULADO  
POVIDONA 35,47 mg MICROGRANULADO  
COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO L100-55 22,71 mg MICROGRANULADO  
TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 2,31 mg MICROGRANULADO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,27 mg MICROGRANULADO  
COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,0113 mg CÁPSULA  
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,0011 mg CÁPSULA  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,0827 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 1,6219 mg CÁPSULA  
GELATINA 74,283 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 2 BLÍSTERS CONTENIENDO 7 CÁPSULAS

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N07XX09

Acción terapéutica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dimetilfumarato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVOCAP S.A.	1217/16	ING. T. DI TELLA Nº 936/68 Y RIVADAVIA Nº 953/57	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	4024/16	RUTA NACIONAL Nº 40 S/Nº ESQ. CALLE 8	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	4024/16	RUTA NACIONAL Nº 40 S/Nº ESQ. CALLE 8	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Nombre comercial: DIMETEC

Nombre Genérico (IFA/s): DIMETILFUMARATO

Concentración: 240 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS  
GASTRORRESISTENTES

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

DIMETILFUMARATO 240 mg
------------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

SACAROSA 165,55 mg MICROGRANULADO
ALMIDON DE MAIZ 27,51 mg MICROGRANULADO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 32,74 mg MICROGRANULADO
CROSPVIDONA 12 mg MICROGRANULADO
COPOLIMERO DE POLIVINIL CAPROLACTAM - POLIVINILACETATO - POLIETILENGLICOL 12 mg MICROGRANULADO
POVIDONA 70,94 mg MICROGRANULADO
COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO L100-55 45,42 mg MICROGRANULADO
TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 4,62 mg MICROGRANULADO
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,54 mg MICROGRANULADO
COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,0453 mg CÁPSULA
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,0043 mg CÁPSULA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,3332 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 1,0628 mg CÁPSULA
GELATINA 116,554 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 8 BLISTERS CONTENIENDO 7 CÁPSULAS

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

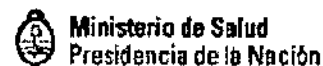
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N07XX09

Acción terapéutica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dimetilfumarato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVOCAP S.A.	1217/16	ING. T. DI TELLA N° 936/68 Y RIVADAVIA N° 953/57	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	4024/16	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	4024/16	RUTA NACIONAL Nº 40 S/Nº ESQ. CALLE B	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000434-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA