



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8 6 2 8

BUENOS AIRES,

03 AGO 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005829-16-0 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIMEFUL 120 - 240 / DIMETILFUMARATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS GASTRORRESISTENTES, DIMETILFUMARATO 120 mg - 240 mg, aprobada por Certificado Nº 57.637.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. Nº 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3º del

1

VP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

**8 6 2 8**

Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 120 - 240 / DIMETILFUMARATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS GASTRORRESISTENTES, DIMETILFUMARATO 120 mg - 240 mg, los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente que constan de fojas 94 a 168, para los prospectos y de fojas 170 a 202, para la información para el paciente, desglosando de fojas 94 a 118 y 170 a 180.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**8 6 2 8**

ARTICULO 2°. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.637, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005829-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**8 6 2 8**

**Dr. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

8 6 2 8



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**DIMEFUL® 120 - 240 mg**  
**DIMETILFUMARATO 120 - 240 mg**  
Cápsulas gastroresistentes

03 AGO 2016

Venta Bajo Receta.

Industria Argentina

Composición

Cada cápsula gastroresistente de **Dimeful® 120** contiene:

Dimetilfumarato 120 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C, Talco, Trietilcitrato c.s.

Cada cápsula gastroresistente de **Dimeful® 240** contiene:

Dimetilfumarato 240 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C, Talco, Trietilcitrato c.s.

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

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

  
GADOX S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 0957

862



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.**

### ¿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 y remisiones.*

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. En la forma de EM con recaídas y remisiones, los ataques sintomáticos (llamados *recaídas*) son seguidos por períodos en los que los síntomas 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

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8 6 2 8



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 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).

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

- Tiene enfermedad renal;
- Tiene enfermedad hepática;
- 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

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

  
GADOR S.A.  
OLIVA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8 6 2 8



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 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** (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.
- **Anticonceptivos orales**. DIMEFUL puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales. Utilice una forma adicional de anticoncepción (por ejemplo un preservativo) mientras esté en tratamiento con DIMEFUL.
- Las **vacunas** administradas mientras se sigue un tratamiento con DIMEFUL pueden presentar una efectividad menor a la normal. 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.

Si necesita información adicional consulte a su médico.

#### ¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR DIMEFUL?

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
N° 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8 6 2 8



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.

#### 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.
- **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 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.

  
GADOP S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653 713

  
GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 3957

8 6 2 8



- Si olvidó tomar alguna dosis, no tome una dosis doble para compensarla. Puede tomar la dosis olvidada si transcurrierán 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 Toxicología.**

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

## **EFFECTOS 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 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

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957

8 6 2 8



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*: 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 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:

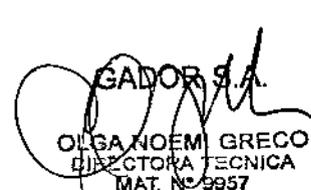
- hinchazón de cara, labios, boca o lengua
- silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aliento

**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

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8628



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)

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 12.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 6957

8 6 2 8



- 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*) comuníquesele a su médico inmediatamente
- proteínas (*albúmina*) en orina
- aumento de las enzimas hepáticas (*ALT, AST*) en sangre

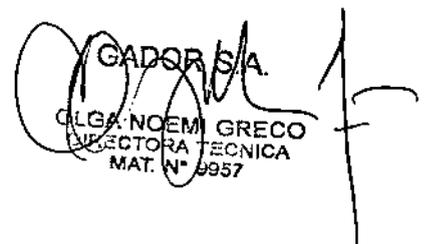
**Estos no son todos los efectos adversos de DIMEFUL. Pregunte a su médico para más información.**

**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, teléfono +54 (11) 4858-9000 o [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com).

"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"

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
INSPECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8 6 2 8



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

## RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto 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. Su médico le dirá si su enfermedad le permite conducir y utilizar máquinas de forma segura.

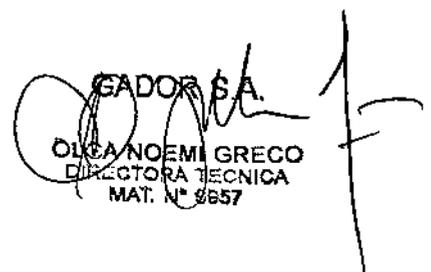
### DIMEFUL con alcohol

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

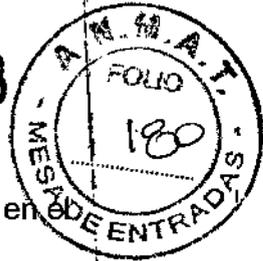
## MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve DIMEFUL a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), y en su envase original para protegerlo de la luz.

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.659.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9857

8 6 2 8



No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

### PRESENTACIONES

Dimeful® 120: frasco conteniendo 14, 28, 56, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas gastroresistentes siendo las tres últimas de uso hospitalario

Dimeful® 240: frasco conteniendo 14, 28, 56, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas gastroresistentes siendo las tres últimas de uso hospitalario

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

GADOR S.A.

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

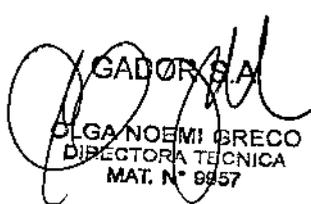
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.637

Fecha de última revisión:   /  /  

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



**ORIGINAL**

8 6 2 8



**PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO**

**DIMEFUL® 120 - 240**  
**DIMETILFUMARATO 120 - 240 mg**  
Cápsulas gastroresistentes

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula gastroresistente de **Dimeful® 120** contiene:

Dimetilfumarato 120 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C,

Talco, Trietilcitrate c.s.

Cada cápsula gastroresistente de **Dimeful® 240** contiene:

Dimetilfumarato 240 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio vegetal, Copolímero de ácido metacrílico tipo C,

Talco, Trietilcitrate c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunomodulador-antiinflamatorio. Código ATC: N07XX09, otros medicamentos del Sistema Nervioso.

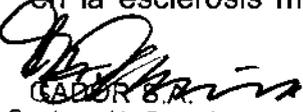
**INDICACIONES**

DIMEFUL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple con recaídas y remisiones.

**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. El dimetilfumarato y su

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8628



metabolito, el monometilfumarato, han demostrado activar la vía del factor nuclear 2 (derivado eritroide 2 - Nrf2). La vía del Nrf2 está involucrada en la respuesta celular al estrés oxidativo. El monometilfumarato se ha identificado *in vitro* como un agonista del receptor nicotínico.

### 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 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 (Th1, Th17) y fomentó la producción antiinflamatoria (Th2). 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

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 5957

8 6 2 8

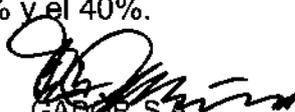


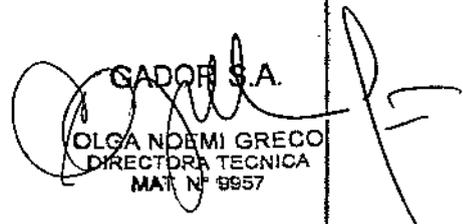
Dimetilfumarato administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en monometilfumarato, su principal metabolito activo. El dimetilfumarato no es cuantificable en el plasma tras su administración oral. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos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

*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 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 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%.

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957



**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 tricarboxílico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). El monometilfumarato, el ácido fumárico, el ácido cítrico y la glucosa son los principales metabolitos en plasma.

**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.

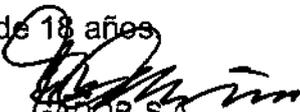
La vida media terminal del monometilfumarato es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de monometilfumarato circulante a las 24 horas en la mayoría de las personas. Con dosis múltiples de dimetilfumarato en el régimen terapéutico no se produce acumulación del fármaco original o del monometilfumarato.

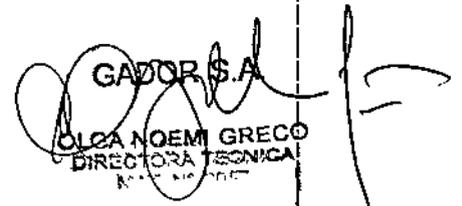
**Farmacocinética en poblaciones especiales:**

El peso corporal, 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:** No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 18 años.

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
R.M. Nº 10007



*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 realizaron estudios farmacocinéticos 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 realizaron estudios farmacocinéticos en personas con insuficiencia hepática.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

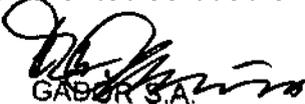
DIMEFUL se administra por vía oral. La cápsula **se debe tragar entera**. No se debe triturar, masticar, dividir, chupar ni disolver la cápsula o el contenido de la misma. No debe abrirse la cápsula para dispersar su contenido en alimentos.

### *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.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir 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. Debe considerarse la discontinuación de DIMEFUL en pacientes que no pueden tolerar el regreso a la dosis de mantenimiento. DIMEFUL se debe tomar con alimentos (ver *FARMACOCINÉTICA*). En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de dimetilfumarato con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 5957

8628



No se incluyó suficiente cantidad de pacientes  $\geq 65$  años de edad en los estudios clínicos 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 la seguridad y la eficacia de dimetilfumarato en niños y adolescentes de 10 a 18 años. No existe una recomendación de uso específica para dimetilfumarato en niños menores de 10 años con esclerosis múltiple.

#### *Insuficiencia hepática y renal*

No se ha estudiado dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia 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 insuficiencia renal o hepática graves.

### **CONTRAINDICACIONES**

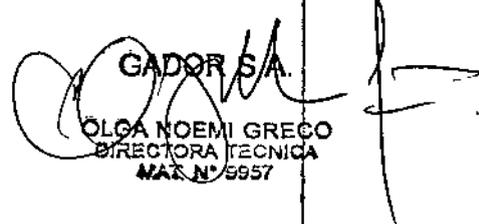
Hipersensibilidad conocida al dimetilfumarato o a alguno de los excipientes del producto; las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### *Anafilaxia y angioedema*

El dimetilfumarato puede provocar anafilaxia y angioedema luego de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y síntomas pueden ser dificultad para respirar, urticaria y tumefacción de la garganta y la lengua. Se debe instruir a los pacientes para discontinuar DIMEFUL y procurar atención médica inmediata en caso de experimentar signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.A.S. N° 5957

*Análisis de sangre/laboratorio*

8 6 2

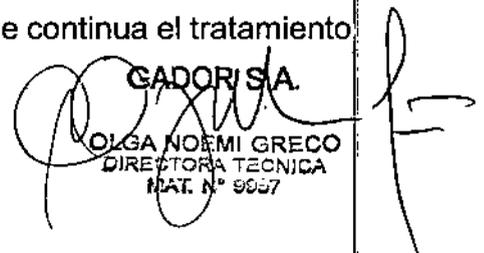


Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en estudios clínicos en sujetos tratados con dimetilfumarato (ver *REACCIONES ADVERSAS*). Se desconocen las implicancias clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) 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.

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 dimetilfumarato, 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 continua el tratamiento

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



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*).

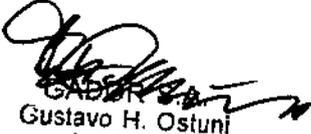
Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que regresen a los valores normales. Una vez restablecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento con DIMEFUL después de la interrupción del mismo debe basarse en el juicio clínico.

#### *Resonancia Magnética (RNM)*

Antes de iniciar el tratamiento con DIMEFUL se debe disponer de una RNM basal (realizada durante 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 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 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.

  
GUSTAVO H. OSTUNI  
Apoderado  
D.N.I. 13 653.713

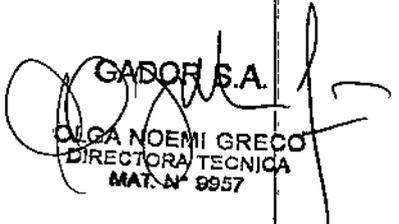
  
GATOR S.A.  
OLGA NEMESI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAZ. N° 8957



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.
  - 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.
  - Si el tratamiento se detiene debido a linfopenia, monitorear a los pacientes hasta que los niveles de linfocitos vuelvan a lo normal.

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

- o Siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con DIMEFUL hasta descartar el diagnóstico.

#### *Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores*

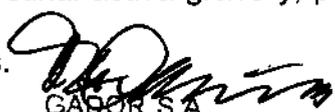
No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de dimetilfumarato al cambiar a los pacientes a este medicamento desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con dimetilfumarato. Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a DIMEFUL, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro fármaco para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar DIMEFUL y periódicamente durante el tratamiento (ver *Análisis de sangre/laboratorio* más arriba). Por lo general, se puede iniciar DIMEFUL inmediatamente después de interrumpir el tratamiento con interferón o con acetato de glatiramer.

#### *Insuficiencia renal y hepática graves*

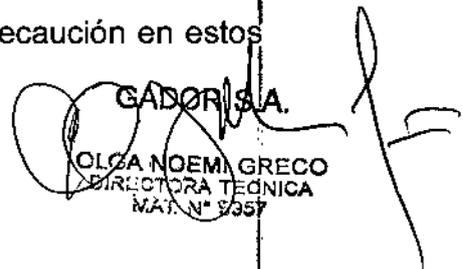
No se ha estudiado el uso de dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes (ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

#### *Enfermedad gastrointestinal activa grave*

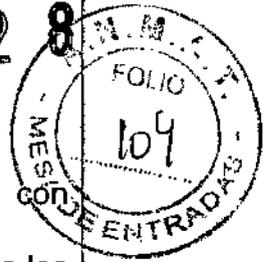
No se ha estudiado el uso de dimetilfumarato en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.



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



GADOR S.A.  
OLGA NOEMÍ GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9357



### *Rubefacción*

Se reportó en estudios clínicos que un 40% de los pacientes tratados con dimetilfumarato experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada.

Generalmente los síntomas (calor, enrojecimiento, picazón y/o sensación de quemazón) comenzaron al inicio del tratamiento con dimetilfumarato (sobre todo durante el primer mes) y usualmente mejoraron o se resolvieron con el correr del tiempo. El 3% de los pacientes discontinuó el tratamiento a causa de la rubefacción y menos del 1% tuvo síntomas de rubefacción serios, que no amenazaron la vida pero necesitaron hospitalización. Los síntomas de rubefacción graves fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. 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*

DIMEFUL puede disminuir los recuentos de linfocitos. En los estudios para EM controlados con placebo, los recuentos linfocitarios medios durante el tratamiento con dimetilfumarato disminuyeron aproximadamente un 30% con respecto al valor basal durante el primer año de tratamiento, para luego estabilizarse (ver *REACCIONES ADVERSAS*). Después de 4 semanas de suspender dimetilfumarato, el recuento de linfocitos se incrementó pero no retornó al valor basal. El 6% de los pacientes que recibieron dimetilfumarato y menos del 1% de los pacientes que recibieron placebo, tuvieron un recuento de linfocitos  $<0,5 \times 10^9/L$  (límite inferior del normal  $0,91 \times 10^9/L$ ). En los estudios

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 0257



clínicos (tanto controlados como no controlados), el 2 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario  $<0,5 \times 10^9/l$  durante al menos 6 meses; en estos pacientes, la mayoría de los recuentos linfocitarios permaneció  $<0,5 \times 10^9/l$  al continuar el tratamiento. 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. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones serias en pacientes con recuentos linfocitarios  $<0,8 \times 10^9/L$  o  $0,5 \times 10^9/L$  en estudios controlados, aunque fue reportada la ocurrencia de LMP en el contexto de linfopenia prolongada (recuentos linfocitarios predominantemente  $<0,5 \times 10^9/l$  a lo largo de 3,5 años) durante la fase de extensión.

Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia grave y prolongada, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (consultar la subsección anterior sobre la LMP para más información).

Si un paciente desarrolla una infección seria será necesario considerar la suspensión del tratamiento con DIMEFUL y se deberán sopesar 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**).

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. Nº 9957

8 6 2 8



### Interacciones medicamentosas

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.

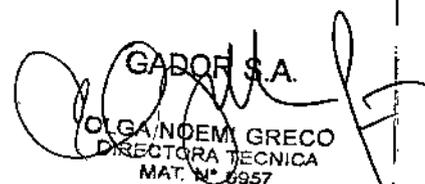
El efecto de la vacunación durante el tratamiento con dimetilfumarato no se ha estudiado. Se desconoce si el tratamiento con dimetilfumarato puede reducir la eficacia de algunas vacunas. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con 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 y del monometilfumarato.

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
R.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMÍ GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 6957

8 6 2 8



La administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de dimetilfumarato, durante 4 días de administración,

no alteró el perfil farmacocinético de dimetilfumarato y redujo 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 DIMEFUL.

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, AINE 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.

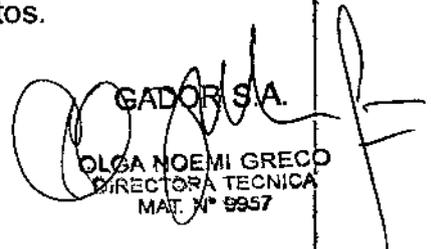
En estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (CYP) no se observó interacción entre dimetilfumarato y los anticonceptivos orales. No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con anticonceptivos orales. Aunque no se espera que haya interacciones, se deben considerar medidas anticonceptivas no hormonales con DIMEFUL (ver *USO EN EMBARAZO*).

#### *Población pediátrica*

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### **Uso en embarazo**

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostun  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.7

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957

8 6 2 8



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 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

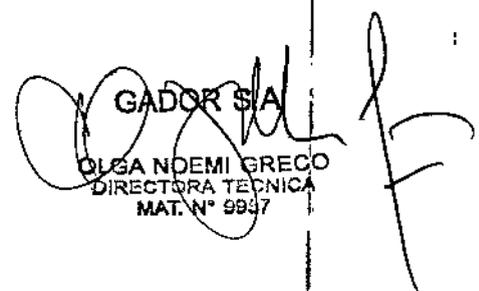
No hay datos sobre los efectos de dimetilfumarato en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que el dimetilfumarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (ver *TOXICIDAD PARA LA REPRODUCCIÓN*).

### Uso en pediatría

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

### Uso en geriatría

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9937



En los estudios clínicos no se incluyó suficiente cantidad de pacientes de 20 años que determine si ellos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **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 3 veces superior a la

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N. 13.653.713

GADOR S.A.  
  
OLOA NDEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



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*

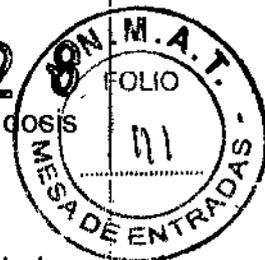
Se realizaron estudios preclínicos en roedores, conejos y monos con una suspensión de dimetilfumarato (dimetilfumarato en hidroxipropil metilcelulosa al 0,8%) administrada por sonda nasogástrica. El estudio crónico en perros se realizó con la administración oral de cápsulas de dimetilfumarato.

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). Además, atrofia cortical en los perros y monos, y necrosis de células individuales y fibrosis intersticial en monos que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 12 meses, a dosis 6 veces superiores a la dosis recomendada en base al ABC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia y severidad de degeneración retiniana en ratones luego de la administración oral de dimetilfumarato por hasta 2 años, en una dosis asociada con la exposición

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

  
GABOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 3957



plasmática a monometilfumarato similar a aquella en seres humanos a la dosis recomendada.

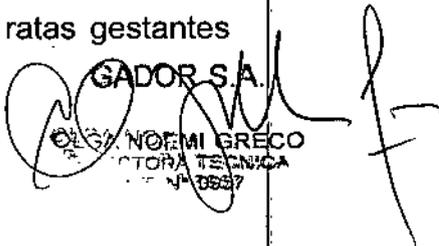
En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Estos hallazgos se reportaron con aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 6 veces la dosis recomendada en perros (en base al ABC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. 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

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

  
GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
N.º 13.653.713



8628

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 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.

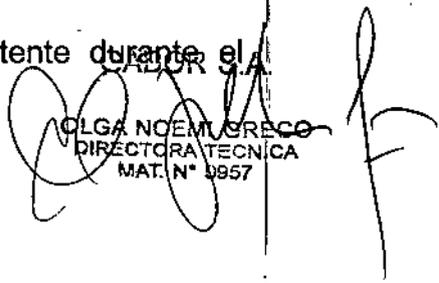
La administración oral de dimetilfumarato con dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia dio lugar a un menor peso corporal en las crías de la generación F1 y retrasos en la maduración sexual en los machos F1 con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base 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

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

  
OLGA NOEMÍ BRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 0957

862



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%).

Las reacciones adversas serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%), teniendo en cuenta la frecuencia del evento adverso en el grupo activo vs. placebo. 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.

**Trastornos del sistema inmunológico:** *Raras:* Hipersensibilidad.

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

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

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

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

**Trastornos renales y urinarios:** *Ocasionales:* Proteinuria.

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957

**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.

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 dimetilfumarato 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 e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*).

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9957



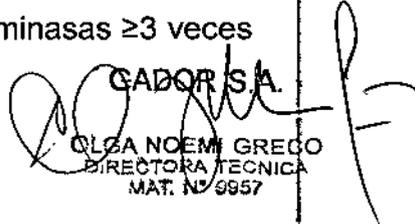
### *Gastrointestinales*

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 *POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

### *Transaminasas hepáticas*

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 límite superior normal (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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  veces

  
GABOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 42.653.713

  
GABOR S.A.  
OLGA NOEMÍ GREGO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

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.

*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

*Gustavo H. Ostuni*  
 GABOR S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 42.000.713

*Olga Noemí Greco*  
 OLGA NOEMÍ GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT N° 5957



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. La incidencia de infecciones (58% vs. 60%) y de infecciones graves (2% vs. 2%) fue similar en los pacientes tratados con placebo o con dimetilfumarato. No se observó 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 han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia grave y prolongada (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 dimetilfumarato (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 dimetilfumarato 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 dimetilfumarato 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.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han notificado casos de sobredosis.

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. N° 8957

8628



## 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:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](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](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

### PRESENTACIONES

Dimeful® 120: frasco conteniendo 14, 28, 56, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas gastrorresistentes siendo las tres últimas de uso hospitalario

Dimeful® 240: frasco conteniendo 14, 28, 56, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas gastrorresistentes siendo las tres últimas de uso hospitalario

### 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.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.637

Fecha de última revisión: / /

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

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957