



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

DISPOSICIÓN N° 5681

BUENOS AIRES, 30 MAY 2016

VISTO el Expediente n° 1-47-7551-15-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada CATIRA / DIMETILFUMARATO, forma farmacéutica CAPSULAS, Certificado n° 57.726.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 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 3° del Decreto No 150/92



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

DISPOSICIÓN N° 56811

(t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N°101 de fecha 16 de diciembre 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. para la especialidad medicinal que se denominará CATIRA 120, la nueva concentración de DIMETILFUMARATO 120 mg, para la forma farmacéutica CAPSULAS; cuya composición para los excipientes será: CELULOSA MICROCRISTALINA 37,3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9,4 mg, TALCO 20,9 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1,6 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3,1 mg, EUDRAGIT L12.5 (COPOLIMERO DE METACRILATO DE METILO- ACIDO METACRILICO (1:1), LAURILSULFATO DE SODIO) 3,5 mg, EUDRAGIT L30 D55 (COPOLIMERO DE ACRILATO DE ETILO - ACIDO METACRILICO (1:1), POLISORBATO 80, LAURILSULFATO DE SODIO) 20,6 mg, SIMETICONA 0,1 mg, TRIETIL CITRATO 4,8 mg, DIOXIDO DE SILICIO 2,2 mg, CAPSULA VERDE CLARO Y BLANCO: GELATINA 94,2 mg, DIOXIDO



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

DISPOSICIÓN N° 5681

DE TITANIO 1,8 mg, AMARILLO OXIDO FERRICO 0,02 mg, AZUL BRILLANTE FCF 0,004 mg; a expendirse en envases de BLISTER PVC/PE/PVDC-ALU y/o BLISTER POLIAMIDA ORIENTADA (O.P.A.)/ALU/PVC- ALU, en las presentaciones para la venta de 7, 14, 28, 30, 46, 56, 60, 100, 500 y 1000 CAPSULAS, siendo las tres últimas para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO; efectuándose su elaboración completa en el establecimiento LABORATORIOS BAGO S.A.: CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 25° C, MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

ARTICULO 2º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fs. 35 a 36, 54 a 55 y 73 a 74, se desglosan fs. 35 y 36; prospectos de fs. 37 a 49, 56 a 68 y 75 a 87, se desglosan fs. 37 a 49; e información para el paciente de fs. 50 a 53, 69 a 72 y 88 a 91, se desglosan de fs. 50 a 53.

ARTICULO 3º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 57.726, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.



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

DISPOSICIÓN N° **5 6 8 1**

ARTICULO 5º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

*MEG*

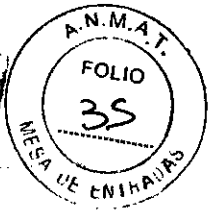
Expediente n° 1-47-7551-15-1  
DISPOSICIÓN N°  
mv

**5 6 8 1**

*[Firma]*  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

5 6 8 7



PROYECTO DE RÓTULO

# Catira 120

**Dimetilfumarato 120 mg**

Cápsulas

30 MAY 2016

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

## FÓRMULA

Cada Cápsula contiene: Dimetilfumarato 120 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L12,5 (\*1), Eudragit L30 D55 (\*2), Simeticona, Trietil Citrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(\*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metacrilato de Metilo - Ácido Metacrílico (1:1), Laurilsulfato de Sodio

(\*2) Eudragit L30 D55 contiene: Copolímero de Acrilato de Etilo - Ácido Metacrílico, (1:1) Polisorbato 80, Laurilsulfato de Sodio.

Contenido: 7 Cápsulas.

Posología: según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.726



Ética al servicio de la salud

## LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 14, 28, 30, 46, 56 y 60 Cápsulas, llevarán el mismo texto. 1

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.B. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681



## PROYECTO DE RÓTULO

# Catira 120

## Dimetilfumarato 120 mg

### Cápsulas

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada Cápsula contiene: Dimetilfumarato 120 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L12,5 (\*1), Eudragit L30 D55 (\*2), Simeticona, Trietil Citrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(\*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metacrilato de Metilo – Ácido Metacrílico (1:1), Laurilsulfato de Sodio

(\*2) Eudragit L30 D55 contiene: Copolímero de Acrilato de Etilo – Ácido Metacrílico, (1:1) Polisorbato 80, Laurilsulfato de Sodio.

Contenido: 100 Cápsulas.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.726.

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

### LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

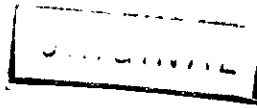
Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Cápsulas, llevarán el mismo texto.

1

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



568



## PROYECTO DE PROSPECTO

### Catira 120 - 240

### Dimetilfumarato 120 – 240 mg

#### Cápsulas

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

#### FÓRMULA

##### Catira 120

Cada Cápsula contiene: Dimetilfumarato 120 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L12,5 (\*1), Eudragit L30 D55 (\*2), Simeicona, Trietil Citrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(\*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metacrilato de Metilo – Ácido Metacrílico (1:1), Laurilsulfato de Sodio.

(\*2) Eudragit L30 D55 contiene: Copolímero de Acrilato de Etilo – Ácido Metacrílico (1:1) Polisorbato 80, Laurilsulfato de Sodio.

##### Catira 240

Cada Cápsula contiene: Dimetilfumarato 240 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magensio, Eudragit L 12,5 (\* 1), Eudragit L30 D 55 (\*2), Simeicona, Trietil Citrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(\*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metacrilato de Metilo – Ácido Metacrílico (1:1), Laurilsulfato de Sodio.

(\*2) Eudragit L30 D55 contiene: Copolímero de Acrilato de Etilo – Ácido Metacrílico (1:1) Polisorbato 80, Laurilsulfato de Sodio.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador. Código ATC: N07XX09.

#### INDICACIONES

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


#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### Acción farmacológica

El mecanismo por el cual Dimetilfumarato (DMF) ejerce su efecto terapéutico en la esclerosis múltiple es desconocido. DMF y el metabolito, monometilfumarato (MMF), han demostrado activar la vía del Nrf2 (factor nuclear-2, derivado eritroide-2) *in vitro* e *in vivo* en animales y seres humanos. La vía del Nrf2 está involucrada en la respuesta celular al estrés oxidativo. MMF se ha identificado como un agonista del receptor de ácido nicotínico *in vitro*.

**Potencial para prolongar el intervalo QT**

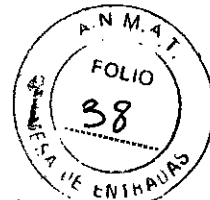
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

568



En un minucioso estudio del intervalo QT controlado con placebo, realizado en sujetos sanos, no hubo evidencia de que Dimetilfumarato provocara prolongación del intervalo QT de importancia clínica (es decir, el límite superior del intervalo de confianza del 90% para el mayor QTc, ajustado según placebo, y corregido según línea de base, fue inferior a 10 ms).

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral, el Dimetilfumarato sufre una hidrólisis rápida presistémica por esterasas y se convierte en su metabolito activo, monometilfumarato (MMF). Dimetilfumarato no es cuantificable en plasma después de su administración oral. Por lo tanto todos los análisis farmacocinéticos relacionados con Dimetilfumarato se realizaron con concentraciones plasmáticas de MMF. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en pacientes con esclerosis múltiple y voluntarios sanos.

### **Absorción**

El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (tm<sub>ax</sub>) de MMF es 2-2,5 horas. La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) y la exposición general evidenciada por el área bajo la curva (ABC) aumentaron aproximadamente en forma proporcional a la dosis, en el rango de dosis estudiado (120 mg a 360 mg). Después de la administración de Dimetilfumarato 120 mg dos veces al día con alimentos, la C<sub>máx</sub> promedio de MMF fue 1,87 mg/l y el ABC fue 8,21 mg.h/l en pacientes con esclerosis múltiple.

Una comida rica en grasas, alta en calorías no afectó el ABC de MMF, pero si disminuyó su C<sub>máx</sub> en un 40%. El tm<sub>ax</sub> se retrasó de 2,0 horas a 5,5 horas. En este estudio, la incidencia de enrojecimiento se redujo en aproximadamente un 25% con alimentos.

### **Distribución**

El volumen de distribución aparente de MMF varía entre 53 y 73 litros en voluntarios sanos. La unión a proteínas plasmáticas humanas de MMF es 27 - 45% e independiente de la concentración.

### **Metabolismo**

En los seres humanos, Dimetilfumarato es metabolizado extensamente por esterasas que se encuentran en el tracto gastrointestinal, la sangre y los tejidos, antes de que alcance la circulación sistémica. Además el metabolismo de MMF se produce a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), sin la participación del sistema citocromo P450 (CYP). MMF, ácido fumárico, ácido cítrico y glucosa son los principales metabolitos en el plasma.

### **Eliminación**

La exhalación de dióxido de Carbono (CO<sub>2</sub>) es la principal vía de eliminación, representando aproximadamente el 60% de la dosis de Dimetilfumarato. La eliminación renal y en las heces son rutas secundarias de eliminación, que representan el 16% y el 1% de la dosis, respectivamente. En la orina se recuperaron trazas de MMF inalterado.

La vida media terminal de MMF es de aproximadamente 1 hora y a las 24 horas no se detecta MMF circulante en la mayoría de los individuos. No se produce acumulación de MMF con dosis múltiples de Dimetilfumarato.

### **Poblaciones específicas**

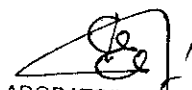
El peso corporal, el sexo y la edad no requieren ajuste de dosis.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, se espera que ninguna de estas condiciones afecten la exposición a MMF y por lo tanto ningún ajuste de dosis es necesario.

### **Estudios de interacciones medicamentosas**

No se identificaron potenciales interacciones medicamentosas con Dimetilfumarato o MMF en estudios de inhibición e inducción in vitro de CYP, o en los estudios de glicoproteína-P.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud



ORIGINAL

5681



Las dosis únicas de interferón beta-1a o acetato de glatiramer no alteraron la farmacocinética de MMF. Cuando se administró aspirina aproximadamente 30 minutos antes de Dimetilfumarato, no alteró la farmacocinética de MMF.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis de Dimetilfumarato se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

- Dosis inicial 1 cápsula de **Catira 120** dos veces al día por vía oral.
- Después de 7 días se debería aumentar a la dosis de mantenimiento de 1 cápsula de **Catira 240** dos veces al día por vía oral.

#### **Modo de administración**

Las cápsulas deben ser ingeridas enteras, sin fraccionar. No deben triturarse ni masticarse y el contenido de la cápsula no debe ser esparcido sobre los alimentos. Dimetilfumarato puede ser tomado con o sin alimentos. La administración con alimentos puede reducir la incidencia de enrojecimiento. Como alternativa, la administración de aspirina sin capa entérica (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de recibir la dosis de Dimetilfumarato puede reducir la incidencia o la severidad del enrojecimiento.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg de Dimetilfumarato 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.

#### **Pruebas sanguíneas antes de iniciar la terapia**

Se recomienda un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses) antes de iniciar el tratamiento para identificar a pacientes con recuentos bajos de linfocitos pre-existentes.

#### **Personas de edad avanzada**

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

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


### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Las reacciones descriptas incluyen anafilaxia y angioedema.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Anafilaxia y angioedema**

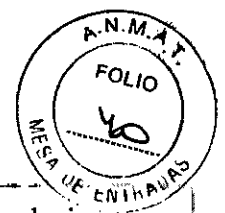
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Mº 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14274  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5 5 8 7



Dimetilfumarato puede causar anafilaxia y angioedema luego de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los síntomas pueden ser disnea, urticaria y edema faringo-laríngeo-lingual. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento y consulten al médico en caso de presentar signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

Se ha reportado un caso fatal de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en una paciente con esclerosis múltiple que recibió Dimetilfumarato durante 4 años en un ensayo clínico. LMP es una infección encefálica viral oportunista causada por el virus John Cunninham, que típicamente ocurre solamente en pacientes inmunocomprometidos y que suele tener un curso fatal o con discapacidad severa. Durante el ensayo clínico la paciente presentó linfopenia prolongada (recuentos linfocitarios predominantemente < 500/mm3 durante 3,5 años) mientras recibía Dimetilfumarato. Se desconoce el rol de la linfopenia en este caso. La paciente no presentaba patologías sistémicas identificadas que pudieran comprometer la función del sistema inmune y no había sido tratada previamente con natalizumab, cuya asociación con LMP es conocida. La paciente tampoco recibía medicación inmunosupresora o inmunomoduladora concomitantemente.

Ante el primer signo o síntoma compatible con LMP, se debe suspender la administración de Dimetilfumarato y realizar una evaluación diagnóstica apropiada. Los síntomas típicos que se asocian a LMP son diversos, progresan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, entorpecimiento de los miembros, trastornos visuales y alteraciones del pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y alteraciones de la personalidad.

**Linfopenia**

Dimetilfumarato puede reducir los recuentos de linfocitos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los estudios de esclerosis múltiple controlados contra placebo, los recuentos linfocitarios promedio disminuyeron aproximadamente un 30% durante el primer año de tratamiento con Dimetilfumarato y posteriormente se mantuvieron estables. A las cuatro semanas de haber suspendido Dimetilfumarato los recuentos linfocitarios promedio aumentaron pero no alcanzaron el nivel basal. El 6% de los pacientes que recibieron Dimetilfumarato y <1% de los que recibieron placebo presentaron recuentos linfocitarios <500/mm3 (límite inferior normal 910/mm3). La incidencia de infecciones (60% versus 58%) e infecciones graves (2% versus 2%) fue similar en los pacientes tratados con Dimetilfumarato o placebo, respectivamente. No hubo aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios entre 500 y 800/mm3 en los ensayos clínicos controlados, si bien una paciente en un estudio de extensión presentó LMP en el contexto de una linfopenia prolongada (recuentos linfocitarios predominantemente <500/mm3 durante 3,5 años). Tanto en ensayos clínicos controlados como no controlados, 2% de los pacientes presentaron recuentos linfocitarios <500/mm3 durante al menos 6 meses. En estos pacientes la mayoría de los recuentos linfocitarios permanecieron <500/mm3 mientras continuó el tratamiento. No se ha estudiado Dimetilfumarato 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 Dimetilfumarato, se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses). Se recomienda asimismo evaluar los hemogramas completos después de 6 meses de tratamiento y cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. Se deberá considerar la discontinuación de Dimetilfumarato en pacientes con persistencia de más de 6 meses de recuentos linfocitarios <500/mm3. Dado la posible demora en recuperar el nivel linfocitario luego de la

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIN M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
No. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14271  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5687



discontinuación de Dimetilfumarato, se debe considerar el seguimiento mediante recuentos linfocitarios hasta que se resuelva la linfopenia. Se deberá considerar a suspensión transitoria del tratamiento en pacientes con infecciones graves hasta que las mismas estén resueltas. La decisión de reiniciar el tratamiento deberá tomarse en forma individualizada en base al cuadro clínico.

#### **Insuficiencia renal y hepática**

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en los ensayos clínicos en sujetos tratados con Dimetilfumarato (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, urea 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.

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 / DOSIFICACIÓN - MODO 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.

#### **Rubefacción**

Dimetilfumarato puede causar rubefacción (por ejemplo calor, enrojecimiento, picazón y/o sensación de ardor). En los ensayos clínicos un 40% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato experimentó una reacción de rubefacción. Los síntomas de rubefacción generalmente comenzaron poco después de iniciar Dimetilfumarato y por lo general mejoraron o desaparecieron con el tiempo. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada. El 3% de los pacientes discontinuó Dimetilfumarato debido a la rubefacción, y <1% presentó síntomas serios de rubefacción sin riesgo de vida pero que implicaron hospitalización.

Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves. La administración de Dimetilfumarato con alimentos puede reducir la incidencia de rubefacción. Como alternativa, la administración de aspirina sin capa entérica (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de recibir la dosis de Dimetilfumarato puede reducir la incidencia o la severidad del enrojecimiento (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "REACCIONES ADVERSAS").

#### **Infecciones**

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60 % con Dimetilfumarato frente a un 58% con placebo) y de las infecciones graves (2% con Dimetilfumarato frente a un 2% con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios  $< 0,8 \times 10^9/l$  o  $< 0,5 \times 10^9/l$ . En los ensayos para la EM controlados con placebo, los recuentos linfocitarios medios durante el tratamiento con Dimetilfumarato disminuyeron aproximadamente un 30% con respecto al valor basal al año de tratamiento, para luego estabilizarse (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los recuentos linfocitarios medios permanecieron en los límites normales. Si un paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con Dimetilfumarato y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIN - M. WRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427-  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681



pacientes en tratamiento con Dimetilfumarato para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

En la experiencia poscomercialización se ha descrito un caso fatal de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección oportunista causada por el virus John Cunningham, en una paciente en tratamiento con Dimetilfumarato que había desarrollado leucopenia y linfopenia severas.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha estudiado Dimetilfumarato en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. 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 Dimetilfumarato, 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). 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 metabolito principal del Dimetilfumarato).

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.

En un estudio en voluntarios sanos, 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 Dimetilfumarato (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"; "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"; "REACCIONES ADVERSAS").

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 (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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

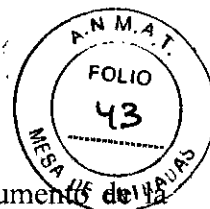
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14274  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

563



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 Dimetilfumarato (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Embarazo").

#### Datos preclínicos sobre seguridad

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 dieron negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). El Dimetilfumarato dio negativo en el ensayo de 29 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 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. Se observó 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). Se observó 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.

En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Se observaron estos hallazgos 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 anteestómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma epidermoides en los estudios de 3

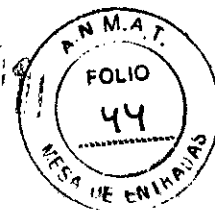
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14274  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

568



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, con razones de concentraciones plasmáticas fetales a maternas de 0,48 a 0,64 y 0,1 respectivamente. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de Dimetilfumarato en ratas o conejos. La administración de Dimetilfumarato a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas gestantes durante el periodo de la organogénesis dio lugar a efectos adversos en las madres con dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada en base al ABC, y un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación (falanges metatarsianas y de las patas traseras) con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en 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 embrionario 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.

#### **Embarazo**

Embarazo: categoría C.

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 (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Datos preclínicos sobre seguridad"). No se recomienda utilizar Dimetilfumarato durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados. Dimetilfumarato solo 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**

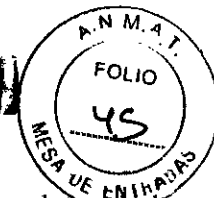
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681



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 "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Datos preclínicos sobre seguridad").

#### Uso pediátrico

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

#### Uso geriátrico

Estudios clínicos de Dimetilfumarato no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 y más años de edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias

No se han descrito ni se esperan efectos sedantes del Dimetilfumarato que puedan afectar la habilidad para conducir o utilizar máquinas.

### REACCIONES ADVERSAS

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

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2468 pacientes recibieron Dimetilfumarato con un seguimiento durante periodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3588 persona-año. Aproximadamente 1056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con Dimetilfumarato. La experiencia en los ensayos clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Dimetilfumarato que en los pacientes tratados con placebo, se presentan en la siguiente tabla. Estos datos proceden de 2 ensayos clínicos pivotaes de fase III, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 1529 pacientes tratados con Dimetilfumarato durante un período de hasta 24 meses con una exposición total de 2371 persona-año. Las frecuencias descritas en la siguiente tabla se basan en 769 pacientes tratados con 240 mg de Dimetilfumarato dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas expresa según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ )
- Muy raras ( $< 1/10000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIN M. HRYCIUK  
FARM CÉUT CA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14274  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681




Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	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 - aminotrasferasa	Frecuente
	Aumento de alanina - aminotransferasa	Frecuente

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**Rubefacción**

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% frente al 4%) y sofocos (7% frente al 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 acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picor 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. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIN, M. HRYCIEK  
FARM. CÉUT. CA  
No. 11.022

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14276  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud



ORIGINAL

56811



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 / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"; "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

#### **Gastrointestinales**

La incidencia de acontecimientos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea (14% frente al 10%), náuseas (12% frente al 9%), dolor en la parte superior del abdomen (10% frente al 6%), dolor abdominal (9% frente al 4%), vómitos (8% frente al 5%) y dispepsia (5% frente al 3%)) fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato que con el placebo, respectivamente. 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. Los acontecimientos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato interrumpieron el tratamiento debido a los acontecimientos gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato.

#### **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 de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con Dimetilfumarato en relación con el placebo se observó 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 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 acontecimientos 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 los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes ( $> 98\%$ ) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con

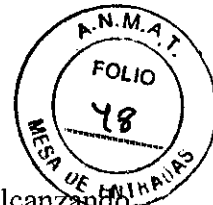
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14274  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

MS  
R  
9  
1



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 de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos  $< 0,5 \times 10^9/l$  en  $< 1\%$  de los pacientes tratados con placebo y en  $6\%$  de los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Se observó un número de linfocitos  $< 0,2 \times 10^9/l$  en un paciente tratado con Dimetilfumarato y en ningún paciente tratado con placebo. La incidencia de infecciones ( $58\%$  frente al  $60\%$ ) y de infecciones graves ( $2\%$  frente al  $2\%$ ) 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 observó un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

#### **Anomalías de laboratorio**

En los 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 ensayos 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  $25\%$  frente al  $15\%$ , 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  $29\%$  frente al  $15\%$ , respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### **PRESENTACIONES**

**Catira 120:** envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 46, 56, 60, 100, 500 y 1000 Cápsulas de color verde claro y blanco, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

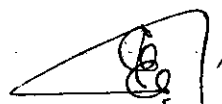
**Catira 240:** envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 46, 56, 60, 100, 500 y 1000 Cápsulas de verde claro, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, CATIRA 120 - 240 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
**LABORATORIOS BAGÓ S.A**  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681



Para información adicional o ante cualquier duda referida a la seguridad del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.726

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Fecha de última revisión:



Ética al servicio de la salud

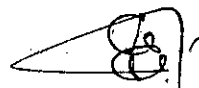
**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832~~

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### Catira 120 - 240

### Dimetilfumarato 120 mg – 240 mg

### Cápsulas

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. QUÉ ES CATIRA 120 – 240 Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CATIRA 120 -240
3. CÓMO TOMAR CATIRA 120 - 240
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE CATIRA 120 - 240
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

#### 1. QUÉ ES CATIRA 120 – 240 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Es un medicamento utilizado para el tratamiento de personas adultas con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

#### 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CATIRA 120 - 240

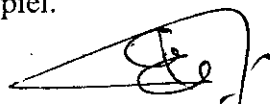
**No tome Catira 120 – 240 si:**

- es alérgico al Dimetilfumarato o a alguno de los excipientes

**Consulte con su médico antes de empezar a tomar o durante el tratamiento con Catira 120 – 240 si:**

- está cursando algún tipo de infección. Su médico decidirá si por esta causa debe suspender o no Dimetilfumarato.
- en un análisis de sangre presenta disminución de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos. Dimetilfumarato puede provocar un descenso en el recuento de linfocitos en especial durante el primer año de tratamiento. Su médico le solicitará un análisis de sangre denominado hemograma completo antes de iniciar el tratamiento y posteriormente en forma periódica o de acuerdo al requerimiento de su condición clínica.
- presenta una sensación de calor, enrojecimiento de la piel, ardor o picazón, que pueden ser causados por Dimetilfumarato. Estos síntomas pueden aparecer poco después del inicio del tratamiento y en general mejoran con el tiempo, aunque raramente pueden presentarse cuadros de mayor gravedad. La ingesta de Dimetilfumarato junto con los alimentos puede reducir la presencia de estos síntomas de la piel.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADII, M. TRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

506877



### Uso de Catira 120 – 240 con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica.

Consulte a su médico antes de recibir cualquier tipo de vacunas ya que las que están compuestas por gérmenes con virulencia atenuada pueden llevar a la aparición de la infección que pretendía evitarse con la vacunación.

Debe evitarse utilizar en forma simultánea otros medicamentos derivados del ácido fumárico ya sean de aplicación local o de administración por boca.

No se encontraron dificultades en recibir simultáneamente otros medicamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple, como por ejemplo el interferón beta-1a o el glatiramer.

### Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Dimetilfumarato solo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera los riesgos potenciales para el feto.

### Lactancia

No se conoce si Dimetilfumarato pasa a la leche materna, por lo que su médico le indicará si deberá tomar el medicamento mientras esté amamantando.

### 3. CÓMO TOMAR CATIRA 120 - 240

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- Dosis inicial 1 cápsula de **Catira 120** dos veces al día por vía oral.
- Después de 7 días se debería aumentar a la dosis de mantenimiento de 1 cápsula de **Catira 240** dos veces al día por vía oral.

Tome **Catira 120 – 240** preferentemente junto con los alimentos, dado que ayuda a reducir algunos de los efectos adversos muy frecuentes.

Tome **Catira 120 - 240** entero. No triture, mastique ni espolvoree el contenido de la cápsula sobre la comida.

### Duración del tratamiento

Su médico le indicará la extensión del mismo para mantener la actividad terapéutica de acuerdo a un criterio individual para cada paciente.

### Si toma más Catira 120 – 240 del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### Si olvidó tomar una dosis de Catira 120 - 240

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

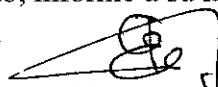
Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y tome la siguiente dosis en el horario habitual.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Catira 120 - 240** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIA M. URZYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681



Los efectos adversos informados con más frecuencia fueron sofocos (rubefacción), dolor del abdomen, diarrea y náuseas, especialmente al inicio del tratamiento, y por lo general disminuyen con el tiempo de uso.

Se informaron también:

- Vómitos, dispepsia, erupción en la piel, picazón.
- En los análisis de sangre: elevación de las enzimas del hígado llamadas transaminasas, disminución del recuento del total de glóbulos blancos (leucopenia) o de un tipo de glóbulos blancos (linfocitos), aumento de otro tipo de glóbulos blancos (eosinófilos).
- Aumento de la eliminación por orina de proteínas y de un tipo de ácidos llamados cetonas.
- Leucocencefalopatía multifocal progresiva, una muy rara infección que puede ser fatal o dejar discapacidad severa.

## 5. CONSERVACIÓN DE CATIRA 120 – 240

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

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

Mantenga **Catira 120 - 240** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Catira 120

El principio activo es Dimetilfumarato. Cada Cápsula contiene: Dimetilfumarato 120 mg. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L12,5 (\*1), Eudragit L30 D55 (\*2), Simeticona, Trietil Citrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(\*1) Eudragit L 12,5 contiene: Copolímero de Metacrilato de Metilo – Ácido Metacrílico (1:1), Laurilsulfato de Sodio.

(\*2) Eudragit L30 D55 contiene: Copolímero de Acrilato de Etilo - Ácido Metacrílico (1:1), Polisorbato 80, Laurilsulfato de Sodio.

### Composición de Catira 240

El principio activo es Dimetilfumarato. Cada cápsula contiene: Dimetilfumarato 240 mg. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L 12,5 (\*1), Eudragit L30 D55 (\*2), Simeticona, Trietil Citrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(\*1) Eudragit L 12,5 contiene: Copolímero de Metacrilato de Metilo - Ácido Metacrílico (1:1), Laurilsulfato de Sodio.

(\*2) Eudragit L30 D55 contiene: Copolímero de Acrilato de Etilo - Ácido Metacrílico (1:1), Polisorbato 80, Laurilsulfato de Sodio.


### Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas de **Catira 120**: son de color verde claro y blanco y se presentan en envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 46, 56 y 60 Cápsulas.

Las cápsulas de **Catira 240**: son de color verde claro y se presentan en envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 46, 56 y 60 Cápsulas.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **CATIRA 120 – 240** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADII. M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRÍGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

5681



Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (Plan especial de Farmacovigilancia para garantizar el uso adecuado y seguro del producto).

Para información adicional o ante cualquier duda referida a la seguridad del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.726.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

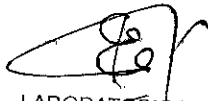
**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~  
~~NADIR, M. HRYCIUK~~  
~~FARMACÉUTICA~~  
~~Ms. 11.832~~

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
EDUARDO E. RODRIGUEZ  
FARMACÉUTICO - M.P. 14276  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
Ética al servicio de la salud