



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-13981514-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-13981514-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIMETEC / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGANULOS GASTRORRESISTENTES / DIMETILFUMARATO 120 mg – 240 mg; aprobada por Certificado N° 58.160.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. 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 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 sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIMETEC / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGANULOS GASTRORRESISTENTES / DIMETILFUMARATO 120 mg – 240 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-36301790-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-36301878-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.160, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-13981514-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.14 20:55:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.14 20:55:38 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DIMETEC DIMETILFUMARATO 120 mg y 240 mg Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes – Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de 120 mg contiene:

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

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de 240 mg contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inmunomodulador

Código ATC: L04AX07

INDICACIONES:

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

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de acción:

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

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

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

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

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

que mejora la tolerabilidad con respecto a los acontecimientos adversos de rubefacción o gastrointestinales.

Distribución:

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

Biotransformación:

El dimetilfumarato se metaboliza extensamente, excretándose menos de un 0,1 % de la dosis como dimetilfumarato sin alterar en la orina. Inicialmente se metaboliza por las esterasas, que están por todas partes en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. Se produce un metabolismo adicional mediante el ciclo del ácido tricarboxílico sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de ¹⁴C-dimetilfumarato identificó la glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano.

Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el monometil fumarato. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarboxílico, siendo la exhalación de CO₂ la vía principal de eliminación.

Eliminación:

La exhalación de CO₂ 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.

Linealidad:

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:

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

Población pediátrica

El perfil farmacocinético de 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día se evaluó en pacientes con EMRR de 13 a 17 años. La farmacocinética de dimetilfumarato en estos pacientes adolescentes fue coherente con la observada previamente en los pacientes adultos (C_{max} : 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12h} : 3,62 ± 1,16 h.mg/l, que equivale a una AUC diaria general de 7,24 h.mg/l).

Insuficiencia renal

Dado que la vía renal es la vía secundaria de eliminación del dimetilfumarato y

representa menos del 16 % de la dosis administrada, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Posología

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

Si un paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada únicamente si deja pasar 4 horas entre dosis. De no ser así, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada a la hora habitual.

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

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

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática y renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Análisis de sangre/laboratorio:

Se han observado cambios en la función renal en los ensayos clínicos en sujetos tratados con dimetilfumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar una evaluación de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con dimetilfumarato puede inducir daño hepático, incluyendo un aumento de las enzimas hepáticas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y un aumento de los niveles de bilirrubina total (≥ 2 veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser instantáneo, al cabo de varias semanas o incluso más tarde. Se ha observado que estas reacciones adversas remiten tras la suspensión del tratamiento. Se recomienda realizar una evaluación de las aminotransferasas séricas (p. ej., alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y de los niveles séricos de bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Los pacientes tratados con dimetilfumarato pueden desarrollar linfopenia. Antes de iniciar el tratamiento con dimetilfumarato, se debe realizar un hemograma completo actualizado, que incluya linfocitos. Si el recuento de linfocitos está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento con dimetilfumarato. No se ha estudiado dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. Dimetilfumarato no se debe administrar a pacientes con linfopenia grave (recuento de linfocitos $< 0,5 \times 10^9/l$).

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

Debido a un aumento del riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), se recomienda intensificar el control de los pacientes con linfopenia de la siguiente manera:

- Se debe suspender el tratamiento con dimetilfumarato en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios $< 0,5 \times 10^9/l$) que persistan durante más de 6 meses debido a un aumento del riesgo de desarrollar LMP.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y $< 0,8 \times 10^9/l$ durante más de seis meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con dimetilfumarato.
- En los pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN), definido por el rango de referencia del laboratorio local, se recomienda realizar un control regular de los recuentos absolutos de linfocitos.
- Se deben considerar factores adicionales que podrían justificar el riesgo

individual de desarrollar LMP (ver apartado de LMP a continuación).

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

Resonancia Magnética (RM):

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al tratamiento con dimetilfumarato. La LMP es una infección oportunista cerebral causada por el virus John Cunningham (virus JC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave.

Se han producido casos de LMP con dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia (recuentos de linfocitos por debajo del LIN). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de dimetilfumarato; sin embargo, este riesgo no se puede excluir en pacientes con linfopenia leve.

Los factores adicionales que podrían contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar LMP en casos de linfopenia son:

- Duración del tratamiento con dimetilfumarato. Los casos de LMP han ocurrido después de, aproximadamente, 1 a 5 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento
- Descensos notables en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+, que son importantes para la defensa inmunológica, y
- Tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador previo (ver a continuación)

Los médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de trastorno neurológico y, de ser así, si esos síntomas son típicos de la esclerosis múltiple (EM) o son posiblemente indicativos de LMP.

Se debe suspender el tratamiento con dimetilfumarato y es necesario realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP, incluyendo la determinación de ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de esclerosis múltiple (EM). Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de

personalidad. Los médicos deben estar especialmente atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el virus JC. Se debe tener en cuenta que no se ha estudiado el efecto de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con dimetilfumarato. Asimismo se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el virus JC.

Si un paciente desarrolla LMP, el tratamiento con dimetilfumarato se debe suspender permanentemente.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores:

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia del fármaco al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a dimetilfumarato. Es posible que el tratamiento previo con inmunosupresores contribuya al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con dimetilfumarato.

Se han producido casos de LMP en pacientes tratados previamente con natalizumab, para el que la LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben conocer que los casos de LMP que se producen después de una interrupción reciente del tratamiento con natalizumab pueden no tener linfopenia.

Además, la mayoría de los casos de LMP confirmados con dimetilfumarato se produjeron en pacientes con un tratamiento previo con inmunomoduladores.

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a dimetilfumarato, se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción del otro tratamiento 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 dimetilfumarato y periódicamente durante el tratamiento (ver Análisis de sangre/laboratorio más arriba).

Insuficiencia renal y hepática grave:

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

Enfermedad gastrointestinal activa grave:

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

Rubefacción:

En los ensayos clínicos un 34 % 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. Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de dimetilfumarato probablemente esté mediada por prostaglandinas. Puede resultar beneficioso administrar un tratamiento de corta duración con 75 mg de ácido

acetilsalicílico sin recubrimiento entérico en pacientes afectados de rubefacción intolerable. En dos estudios en voluntarios sanos se redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción durante el periodo de administración.

Los pacientes tratados con dimetilfumarato que experimentaron síntomas de rubefacción graves probablemente se debieron a reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estos acontecimientos no pusieron en peligro la vida de los pacientes pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves.

Reacciones anafilácticas:

Se han notificado casos de anafilaxia/reacción anafiláctica tras la administración de dimetilfumarato durante la experiencia posterior a la comercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. Se desconoce el mecanismo de la anafilaxia inducida por dimetilfumarato. Estas reacciones se producen normalmente tras la administración de la primera dosis, aunque también se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento con dimetilfumarato y busquen atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de anafilaxia. El tratamiento no se debe reanudar.

Infecciones:

Debido a las propiedades inmunomoduladoras de dimetilfumarato, 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 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.

No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios $< 0,8 \times 10^9/l$ o $< 0,5 \times 10^9/l$. Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP.

Infecciones por herpes zóster

Se han producido casos de herpes zóster con dimetilfumarato. La mayoría no fueron graves; sin embargo, se han notificado casos graves de herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infección neurológica por herpes zóster, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos acontecimientos pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con dimetilfumarato en busca de signos y síntomas de herpes zóster, especialmente cuando se ha notificado linfopenia simultánea. Si se produce herpes zóster, se debe administrar un tratamiento adecuado. Se considerará la posibilidad de interrumpir el tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con infecciones graves hasta que estas se hayan resuelto.

Inicio del tratamiento

El tratamiento con dimetilfumarato se debe iniciar gradualmente para reducir la

aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales.

Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para un medicamento que contiene dimetilfumarato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome es habitualmente reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente simultánea a hipofosfatemia). Es posible que la progresión incluya síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. Raramente puede producirse osteomalacia hipofosfática con dolor óseo no localizado, fosfatasa alcalina elevada en suero y fracturas por sobrecarga. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o filtración glomerular baja. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar las pruebas apropiadas.

INTERACCIONES:

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

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivadas de conformidad con los calendarios de vacunación nacionales durante el tratamiento con dimetilfumarato.

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

La administración de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de dimetilfumarato, no altera el perfil farmacocinético de dimetilfumarato y reduce la incidencia y la intensidad de la rubefacción. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con dimetilfumarato. No se ha estudiado el uso continuo a largo plazo (>4 semanas) de ácido acetilsalicílico

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, AINES o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria) en pacientes que toman dimetilfumarato.

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dimetilfumarato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar DIMETEC durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados. DIMETEC sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dimetilfumarato en la fertilidad humana. En estudios preclínicos no se sugirió que el dimetilfumarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Tecfidera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es

nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en los estudios clínicos no se encontraron efectos relacionados con dimetilfumarato que pudieran potencialmente afectar a esta capacidad.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	No conocida
	Herpes zóster ¹	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia Leucopenia	Frecuente
	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxia ¹	No conocida
	Disnea ¹	
	Hipoxia ¹	
	Hipotensión ¹	
Angioedema ¹		
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	No conocida
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Dolor en la parte superior del abdomen Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos Dispepsia Gastritis Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Exantema 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 Disminución del número de leucocitos	Frecuente

¹ Reacciones adversas comunicadas únicamente durante la experiencia posterior a la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Rubefacción

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

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

Gastrointestinales

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

Transaminasas hepáticas

En los estudios clínicos, 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 se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento.

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

Linfopenia

En los estudios clínicos, 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 de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Infecciones, incluidas LMP e infecciones oportunistas

En uno de los ensayos clínicos, un paciente que recibía dimetilfumarato desarrolló LMP en el contexto de linfopenia grave prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente $< 0,5 \times 10^9/l$ por 3,5 años), con un desenlace mortal. Durante la experiencia posterior a la comercialización, también se produjeron casos de LMP en presencia de linfopenia leve a moderada ($> 0,5 \times 10^9/l$ a $< LIN$, definido por el rango de referencia del laboratorio local).

En varios casos de LMP donde se habían determinado los subgrupos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se observó que los recuentos de linfocitos T CD8+ disminuyeron a $< 0,1 \times 10^9/l$, mientras que las reducciones de los recuentos de linfocitos T CD4+ fueron variables (en un rango de $< 0,05$ a $0,5 \times 10^9/l$) y se relacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ($< 0,5 \times 10^9/l$ a $< LIN$). En consecuencia, en estos pacientes aumentó la proporción de CD4+/CD8+.

La linfopenia prolongada moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de dimetilfumarato; sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia posterior a la comercialización se produjeron en pacientes > 50 años.

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con el uso de dimetilfumarato, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría de sujetos, incluidos los que presentaron una infección por herpes zóster grave, tuvieron un recuento linfocitario por encima del límite inferior normal. En la mayoría de los sujetos con recuentos linfocitarios simultáneos por debajo del LIN, la linfopenia fue de moderada a grave. Durante la experiencia posterior a la comercialización, la mayoría de casos de infección por herpes zóster no fueron graves y se resolvieron con el tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre los recuentos absolutos de linfocitos en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia posterior a la comercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia moderada ($< 0,8 \times 10^9/l$ a $0,5 \times 10^9/l$) o grave ($< 0,5 \times 10^9/l$ a $0,2 \times 10^9/l$).

Anomalías de laboratorio

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

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

Se observó un aumento transitorio en la media del número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

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

Mutagénesis

El dimetilfumarato y el monometilfumarato no fueron mutagénicos en ensayos *in vitro*. El dimetilfumarato no fue clastogénico en ensayos *in vivo*.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del dimetilfumarato en roedores. En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (AUC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 3 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

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

Toxicología

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

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

Los hallazgos en el antestómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis, inflamación, y papiloma y carcinoma epidermoides. El antestómago de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

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

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

La administración oral de 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 AUC.

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 y retrasos en la maduración sexual en los machos con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. No hubo efectos en la fertilidad en las crías. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 14 cápsulas con microgránulos gastroresistentes de 120 mg.

Envase conteniendo 56 cápsulas con microgránulos gastroresistentes de 240 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58.160

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

ELABORADO EN:

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

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Enero de 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-13981514 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.26 17:29:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.26 17:29:16 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DIMETEC DIMETILFUMARATO 120 mg y 240 mg Cápsulas con microgránulos gastroresistentes – Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

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

Contenido del prospecto:

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

2- Antes de usar DIMETEC

3- ¿Cómo tomar DIMETEC?

4- Posibles eventos adversos

5- Conservación del envase

6- Información adicional

1- ¿QUÉ ES DIMETEC Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

DIMETEC contiene dimetilfumarato.

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

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

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

2- ANTES DE USAR DIMETEC

No debe tomar DIMETEC:

- Si es alérgico al dimetilfumarato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si se sospecha que sufre una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o si la LMP se ha confirmado.

Tenga especial cuidado:

DIMETEC puede afectar al número de glóbulos blancos, los riñones e hígado. Antes de comenzar DIMETEC, su médico le hará un análisis de sangre para obtener un recuento de glóbulos blancos y comprobar que sus riñones e hígado funcionan correctamente. Su médico le hará análisis de sangre periódicamente durante el tratamiento. Si presenta una disminución del número de glóbulos blancos durante el tratamiento, el médico puede considerar realizar pruebas adicionales o interrumpir su tratamiento.

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

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

Puede producirse herpes zóster (culebrilla) durante el tratamiento con DIMETEC. En algunos casos, se han producido complicaciones graves. Debe informar inmediatamente a su médico si sospecha que tiene alguno de los síntomas de herpes zóster.

Si piensa que su EM está empeorando (p. ej., debilidad o cambios visuales) o nota la aparición de algún síntoma nuevo, hable directamente con su médico, ya que podrían ser síntomas de una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede causar la muerte o producir una discapacidad grave.

Se ha notificado un trastorno renal poco común pero grave (síndrome de Fanconi) para un medicamento que contiene dimetilfumarato en combinación con otros ésteres de ácido fumárico, y que se utiliza para tratar la psoriasis (una enfermedad de la piel). Si nota que está orinando más, tiene más sed y bebe más de lo normal, sus músculos parecen más débiles, se fractura un hueso o simplemente tiene dolores y molestias, informe a su médico lo antes posible para que esto pueda ser investigado más a fondo.

Tenga en cuenta que:

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

- Medicamentos que contienen ésteres del ácido fumárico (fumaratos) utilizados para tratar la psoriasis.
- Medicamentos que afectan al sistema inmunitario del organismo, incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la EM, tales como fingolimod, natalizumab, teriflunomida, alemtuzumab, ocrelizumab o cladribina, o algunos tratamientos normalmente usados para el cáncer (rituximab o mitoxantrona).
- Medicamentos que afectan a los riñones, incluidos algunos antibióticos, diuréticos, ciertos tipos de analgésicos (como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares, y medicamentos de venta sin receta) y medicamentos que contienen litio.
- El uso de DIMETEC y la administración de determinados tipos de vacunas (vacunas atenuadas) podría causarle una infección y, por lo tanto, se debe evitar. Su médico le indicará si le deben administrar otros tipos de vacunas.

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

DIMETEC no está recomendado para su uso en poblaciones pediátricas y adolescentes, ya que existe experiencia limitada en el uso de DIMETEC en estas poblaciones.

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

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

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

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

3- ¿CÓMO TOMAR DIMETEC?

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

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

Dosis de inicio

120 mg dos veces al día.

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

Dosis habitual

240 mg dos veces al día.

Las cápsulas se deben tomar enteras, con algo de agua. No parta, triture, disuelva, ni chupe o mastique las cápsulas porque se podrían incrementar algunos efectos adversos.

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

Si olvidó tomar DIMETEC

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Puede tomar la dosis olvidada si transcurren al menos 4 horas entre las dosis. De lo contrario, espere hasta la hora de la siguiente dosis.

Si toma más DIMETEC del que debe

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

4- POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

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

Efectos graves

Recuentos de linfocitos moderadamente bajos o muy bajos: los recuentos de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre) pueden disminuir durante un periodo de tiempo prolongado. Un recuento de glóbulos blancos bajo durante un periodo de tiempo prolongado puede aumentar el riesgo de infección, incluida una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal

progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. Los síntomas pueden incluir una debilidad nueva o empeoramiento de la debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; cambios en la visión, en el pensamiento o en la memoria; o confusión cambios de personalidad que duran más de varios días. **Llame al médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.**

Reacciones alérgicas graves:

La frecuencia de las reacciones alérgicas graves no se puede estimar a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida).

El enrojecimiento de la cara o del cuerpo (rubefacción) es un efecto adverso muy frecuente. Sin embargo, si el enrojecimiento viene acompañado de erupción cutánea de color rojo o sarpullido y presenta alguno de estos síntomas:

- Hinchazón de cara, labios, boca o lengua (angioedema)
- Silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aire
- Mareos o pérdida del conocimiento (hipotensión)

Esto podría entonces constituir una reacción alérgica grave (anafilaxia). **Deje de tomar DIMETEC y llame al médico inmediatamente**

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

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

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

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

Consulte a su médico sobre cómo tratar estos efectos adversos.

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

- gastroenteritis
- vómitos
- indigestión (dispepsia)
- gastritis
- trastornos gastrointestinales
- sensación de ardor
- sofocos, sensación de calor
- prurito
- exantema
- manchas rosáceas o rojizas acompañadas de picazón en la piel (eritema)

Efectos adversos frecuentes, que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina:

- niveles bajos de glóbulos blancos en sangre. Un descenso de los glóbulos blancos puede hacer que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir infecciones.

Si tiene una infección grave (como una neumonía) comuníquese a su médico inmediatamente.

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

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- disminución de las plaquetas

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

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

- herpes zóster (culebrilla) con síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, habitualmente en un lado de la parte superior del cuerpo o de la cara, y otros síntomas, como fiebre y debilidad en las primeras etapas de la infección, seguido de entumecimiento, picazón o manchas rojas con dolor intenso.

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

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

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

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

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de DIMETEC cápsulas con microgránulos gastrorresistentes

El principio activo es dimetilfumarato.

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

Presentación

Envase conteniendo 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes de 120 mg.

Envase conteniendo 56 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes de 240 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58.160

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

ELABORADO EN:

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

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Enero de 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-13981514 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.26 17:29:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.26 17:29:26 -03:00