



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2107-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37574126-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-37574126-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MS SYNTHON BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CATIRA / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA GASTRORRESISTENTES / 120 Y 240 mg, aprobada por Certificado N° 57.726.

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 Artículo 3° del 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 modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MS SYNTHON BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CATIRA / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA GASTRORRESISTENTES / 120 Y 240 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2018-48089392-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2018-48089532-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-48089750-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.726, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2018-37574126-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.29 10:33:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.29 10:33:57 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO

Catira 120
Dimetilfumarato 120 mg
Cápsulas Gastrorresistentes

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

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

(*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metracrilato de Metilo - Acido Metacrílico (1:1). Laurisulfato de Sodio.

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 7 Cápsulas Gastrorresistentes.

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.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
IF 2018-3783006-APN-DERIVANMAT
FARMACÉUTICO - M.N. 16686
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

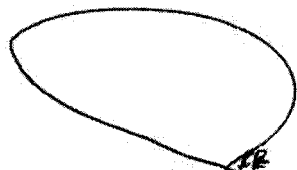
Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.
Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

<http://www.synthonbago.com.ar>

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

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



MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 45695
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

2

IF-2018-4883993-APN-DEMA#NMAT

PROYECTO DE ROTULO USO HOSPITALARIO

Catira 120
Dimetilfumarato 120 mg
Cápsulas Gastrorresistentes

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

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

(*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metracrilato de Metilo - Acido Metacrílico (1:1). Laurisulfato de Sodio.

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 100 Cápsulas Gastrorresistentes.

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.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PAIS: ARGENTINA - C.A.P.E.M. - SIN T.A.C.C.
10-2018-35689992-APN-DERIVANMAT
FARMACEUTICO - M.N. 16686
DIRECTOR TECNICO
APODERADO

1

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.
Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

<http://www.synthonbago.com.ar>

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Cápsulas Gastroresistentes, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo



MS SYNTHON BAGÓ S.A. - 2018-37833033-APN-DCAV#ANMAT
PABLO SEBASTIÁN RIMADA - 2018-48089392-APN-DERMA#ANMAT
FARMACEUTICO - M.N. 19885
DIRECTOR TECNICO
APODERADO

PROYECTO DE ROTULO

Catira 240
Dimetilfumarato 240 mg
Cápsulas Gastrorresistentes

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Cápsula Gastrorresistente contiene: Dimetilfumarato (como Dimetilfumarato Minicomprimidos) 240 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L12,5 (*1), Eudragit L30 D55 (*2), Simeticona, Trietilcitrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Oxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metracrilato de Metilo - Acido Metacrílico (1:1). Laurisulfato de Sodio.

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 7 Cápsulas Gastrorresistentes.

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.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

1
MS SYNTHON BAGÓ S.A.
C.A.P.E.M. N.º 25782502-APN-DE/MIANMAT
PABLO SEBASTIÁN ROMÁN
FARMACEUTICO - M.N. 12664
DIRECTOR TECNICO
APODERADO
Página 5 de 82

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.
Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

<http://www.synthonbago.com.ar>

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

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



MS SYNTHON BAGÓ S.A. 2
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
C.I.F. 2013-47689992-APN-DE/ANMAT
DIRECTOR TÉCNICO APODERADO

PROYECTO DE ROTULO USO HOSPITALARIO

Catira 240
Dimetilfumarato 240 mg
Cápsulas Gastrorresistentes

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Cápsula Gastrorresistente contiene: Dimetilfumarato (como Dimetilfumarato Minicomprimidos) 240 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L12,5 (*1), Eudragit L30 D55 (*2), Simeticona, Trietilcitrato, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Oxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

(*1) Eudragit L12,5 contiene: Copolímero de Metacrilato de Metilo - Acido Metacrílico (1:1). Laurisulfato de Sodio.

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 100 Cápsulas Gastrorresistentes.

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.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16688
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

IF-2018-48089992-APN-DESVIANMIA-T

Synthon - Bagó

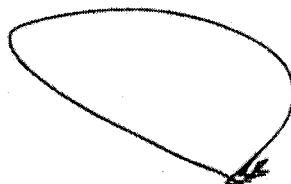
Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.
Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

<http://www.synthonbago.com.ar>

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Cápsulas Gastroresistentes, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo



MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M. N. 16669
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

2

IF-2018-48820992-APN-DE/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48089392-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Septiembre de 2018

Referencia: EX-2018-37574126- Rotulo Catira

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.27 16:35:26 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.27 16:35:27 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

Catira 120 - 240
Dimetilfumarato 120 - 240 mg
Cápsulas Gastrorresistentes



Industria Argentina
 EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA Catira 120

Cada Cápsula Gastrorresistente contiene: Dimetilfumarato (como Dimetilfumarato Minicomprimidos) 120 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L12,5 (*1), Eudragit L30 D55 (*2), Simeticona, Trietilcitrate, 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 Gastrorresistente contiene: Dimetilfumarato (como Dimetilfumarato Minicomprimidos) 240 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magensio, Eudragit L 12,5 (* 1), Eudragit L30 D 55 (*2), Simeticona, Trietilcitrate, 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.

Este Medicamento es Libre de Gluten. 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

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 milisegundos).

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_{ax}) de MMF es 2-2,5 horas. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) 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_{máx} 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_{máx} en un 40%. El tm_{ax} 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 tricarbóxico (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 (CO₂) 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

No se requiere ajuste de dosis según peso corporal, sexo y edad.

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. 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.

IF-2018-4808932-APN-DESVANIMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M. N. 16666
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

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 debe realizar un hemograma completo actual (que incluya recuento de linfocitos) 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 en este grupo etario. 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 descritas incluyen anafilaxia y angioedema.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Anafilaxia y angioedema**

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 han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al

tratamiento con Dimetilfumarato, una infección oportunista cerebral causada por el virus John Cunningham (virus JC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave. La linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a 500/mm³ a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con Dimetilfumarato ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP.

Se ha reportado un caso fatal de LMP en una paciente con esclerosis múltiple que recibió Dimetilfumarato durante 4 años en un ensayo clínico. Durante el ensayo clínico la paciente presentó linfopenia prolongada (recuentos linfocitarios predominantemente < 500/mm³ durante 3,5 años) mientras recibía Dimetilfumarato. 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.

Durante la etapa de poscomercialización se han reportado casos de LMP en pacientes con linfopenia (<800/mm³) por más de 6 meses. Si bien el rol de la linfopenia en estos pacientes es desconocida, la mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con linfocitos < 500 mm³.

Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de esclerosis múltiple (EM). 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.

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

- Antes de iniciar el tratamiento:

- Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP, sus síntomas sugestivos y las acciones a tomar si se presentan síntomas.

- Realizar un hemograma completo (incluyendo recuento de linfocitos) y disponer de una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral de referencia (realizada durante los 3 meses previos).

- Una vez iniciado el tratamiento:

- Realizar hemogramas completos que incluyan recuento de linfocitos cada 3 meses.

- Considerar la interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de considerar pertinente continuar administrando el medicamento, informar al paciente acerca del incremento del riesgo de desarrollar LMP y valorar si el riesgo potencial supera los beneficios. Si se decide continuar el tratamiento, realizar RMN con mayor frecuencia, para realizar una vigilancia más estrecha del paciente.

- Si el tratamiento se detiene debido a linfopenia, monitorear a los pacientes hasta que los niveles de linfocitos vuelvan a lo normal. En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una RMN inmediatamente para realizar el diagnóstico.

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

Los hallazgos de RMN pueden ser evidentes antes de los signos o síntomas clínicos de LMP. Se han informado casos de LMP en pacientes tratados con otros medicamentos para la esclerosis múltiple asociados con LMP cuyo diagnóstico fue basado en los hallazgos de la RMN y la detección de ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de la LMP. Muchos de estos pacientes posteriormente tuvieron síntomas de LMP. Por lo tanto, es de utilidad controlar mediante RMN los signos que pueden ser consistentes con LMP y cualquier hallazgo sospechoso debe conducir a una investigación más profunda para permitir un diagnóstico precoz de LMP en caso que esté presente. Se ha reportado una menor mortalidad y morbilidad relacionada con LMP después de la interrupción

IF-2018-4883932-APN-DEMA/ANMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

de otro medicamento para esclerosis múltiple en pacientes con LMP que inicialmente eran asintomáticos en comparación con pacientes con LMP que tenían signos y síntomas clínicos característicos en el momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la esclerosis múltiple o debido a diferencias en la enfermedad en estos pacientes.

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

Linfopenia

Dimetilfumarato puede reducir los recuentos de linfocitos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). 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 Dimetilfumarato, 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). Se observó un recuento linfocitario < 200/mm³ en un paciente tratado con Dimetilfumarato y en ningún paciente de los tratados con placebo. Tanto en los ensayos clínicos controlados como no controlados, el 9% de los pacientes presentó recuentos linfocitarios \geq 500/mm³ y < 800/mm³ durante al menos 6 meses. El 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.

Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave. Por este motivo, si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunistas, incluida la LMP (ver "Leucoencefalopatía multifocal progresiva").

Antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato, se deberá realizar un hemograma completo actual, que incluya recuento de linfocitos. Si el recuento de linfocitos se encuentra por debajo de los límites normales, se deberá 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.

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

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Dimetilfumarato en los pacientes con recuentos linfocitarios < 500/mm³ que persistan durante más de 6 meses. Se debe reconsiderar la relación beneficio / riesgo del tratamiento teniendo en cuenta otras opciones terapéuticas disponibles. Como parte de esta reconsideración, se pueden incluir los factores clínicos y la evaluación de los análisis de laboratorio y de las pruebas de imágenes. Si se continúa el tratamiento a pesar de un recuento linfocitario persistente < 500/mm³, se recomienda intensificar el control (ver "Leucoencefalopatía multifocal progresiva"). 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.

Evaluar la relación beneficio/riesgo en pacientes con recuentos linfocitarios $\geq 500/\text{mm}^3$ y $< 800/\text{mm}^3$ durante más de 6 meses.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de Dimetilfumarato al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a 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 que incluya recuento de linfocitos antes de iniciar Dimetilfumarato y periódicamente durante el tratamiento (ver "Linfopenia").

Por lo general, se puede iniciar Dimetilfumarato inmediatamente después de interrumpir el tratamiento con interferón o con acetato de glatiramer.

Alteración de la función hepática y/o renal

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función hepática y renal en los ensayos clínicos en sujetos tratados con Dimetilfumarato (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se desconocen las implicancias clínicas de estos cambios.

Se recomienda realizar evaluaciones de la función hepática (por ejemplo alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa y bilirrubina) y de la función renal (por ejemplo, creatinina, urea 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.

Se recomienda discontinuar el tratamiento con Dimetilfumarato si se sospecha injuria hepática clínicamente significativa inducida por Dimetilfumarato.

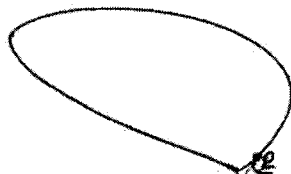
Enfermedad gastrointestinal activa grave

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.

En los ensayos clínicos 3 pacientes de un total de 2560 tratados con Dimetilfumarato experimentaron síntomas de rubefacción graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estos acontecimientos no pusieron en peligro la vida de los pacientes pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban 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").



MS. SYNTHON BAGÓ S.A.
 FARMACEUTICO - M. N. 15825
 DIRECTOR TECNICO
 APODERADO

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 $< 800/\text{mm}^3$ o $< 500/\text{mm}^3$. 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 se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP (ver "Leucoencefalopatía multifocal progresiva"). Si un paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con Dimetilfumarato y la decisión de reiniciar el tratamiento deberá tomarse en forma individualizada en base al cuadro clínico debiendo considerarse 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.

En la experiencia poscomercialización se ha descrito un caso fatal de LMP, 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 recidivas 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 tricarboxílico, 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 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. 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 interacción *in vivo* con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos. 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 3 veces la dosis recomendada en perros (en base al ABC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Los hallazgos en el antestómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma epidermoides en los estudios de 3 meses o más de duración. El antestómago de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

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

Se ha demostrado que el Dimetilfumarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos, 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

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 (menores de 18 años)

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.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado el uso de Dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática grave, y por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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 descriptas 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)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	No conocida
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 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 ≥ 3 veces el LSN, respectivamente, en el 5% y 2% de los pacientes tratados con placebo y en el 6% y 2% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato. No se produjo ningún aumento de las transaminasas ≥ 3 veces el LSN simultáneamente con un aumento de bilirrubina > 2 veces el LSN. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con Dimetilfumarato o con placebo.

Durante la poscomercialización, se han reportado casos de injuria hepática clínicamente significativos, siendo el comienzo de aparición de este evento variable desde unos pocos días hasta varios meses después del inicio del tratamiento con Dimetilfumarato. Los signos y síntomas de injuria hepática incluyeron aumento de las transaminasas hepáticas séricas mayor a 5 veces el LSN y elevación de la bilirrubina total por encima de 2 veces el LSN. Estas



anormalidades resolvieron al suspender el tratamiento con Dimetilfumarato. Algunos casos requirieron hospitalización, aunque ninguno de los casos reportados produjo insuficiencia hepática, necesidad de trasplante hepático o defunción. Sin embargo, en algunos pacientes la combinación de elevación de las transaminasas hepáticas junto con niveles incrementados de bilirrubina debido a drogas que producen injuria hepatocelular es un factor predictor importante de injuria hepática severa, trasplante hepático o muerte.

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 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 <500/mm³ en < 1% de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Se observó un número de linfocitos < 200/mm³ 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 < 800/mm³ o < 500/mm³. Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave. 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:

IF-2018-4808932-APN-DEMANMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M. N. 15666
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

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 Gastroresistentes, grabadas con DFT 120, 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 Gastroresistentes, grabadas con DFT 240, color 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.

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.726.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede comunicarse con A.N.M.A.T.
Responde 0800-333-1234.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.



MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16686
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
Página 14 de 84



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48089532-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Septiembre de 2018

Referencia: EX-2018-37574126- Prospecto Catira.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.27 16:35:41 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.27 16:35:43 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Catira 120 – 240
Dimetilfumarato 120 - 240 mg
Cápsulas Gastrorresistentes

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

Este Medicamento es Libre de Gluten.



Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
 - 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 esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

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

1. QUÉ ES CATIRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Catira es un medicamento que contiene Dimetilfumarato como principio activo, utilizado para el tratamiento de personas adultas con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EM). La EM es una enfermedad a largo plazo que afecta al sistema nervioso central, el cual incluye el cerebro y la médula espinal. La EM remitente-recurrente se caracteriza por presentar ataques repetidos (brotes) de síntomas de afectación neurológica. Los síntomas varían de un paciente a otro pero suelen incluir: dificultades para caminar, alteraciones del equilibrio y problemas visuales. Estos síntomas pueden desaparecer por completo cuando el brote llega a su fin, pero algunos problemas pueden permanecer.

Catira ayuda a impedir que el sistema de defensa del organismo dañe el cerebro y la médula espinal. Esto también puede ayudar a retrasar el futuro deterioro de la EM.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CATIRA

No tome Catira si:

- Ha tenido una reacción alérgica al Dimetilfumarato o a alguno de los excipientes, tales como aparición de ronchas, urticaria, hinchazón de la cara, labios, boca o lengua, o dificultad para respirar.



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

- Está cursando algún tipo de infección. Si la infección es grave no debe iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato hasta que la infección se resuelva. Además mientras esté en tratamiento con Dimetilfumarato deberá informar a su médico cualquier síntoma de infección (fiebre, escalofríos, sudor, dolor de garganta, cambios en la tos, entre otros). Su médico decidirá si por esta causa debe suspender o no el Dimetilfumarato.

Se han detectado casos de una infección oportunista llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al tratamiento con Dimetilfumarato. La LMP puede presentarse con síntomas similares a los de la esclerosis múltiple. Su médico le solicitará disponer de un estudio de imágenes denominado resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral realizada durante los 3 meses previos al inicio del tratamiento con Dimetilfumarato. Debe consultar a su médico inmediatamente si aparecen síntomas de nuevas alteraciones neurológicas tales como disfunción motora (por ejemplo, una debilidad nueva o empeoramiento de la debilidad en un lado del cuerpo, torpeza, dificultad para caminar), síntomas cognitivos o psiquiátricos (por ejemplo, cambios en el pensamiento o en la memoria, confusión o cambios de personalidad que duran más de varios días, trastornos visuales, dificultad en el habla o en la comprensión). Su médico puede solicitarle realizar una RMN de acuerdo a su condición clínica.

- 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.

- Tiene enfermedad hepática o renal grave así como enfermedad del estómago o intestinos, dado que se debe tener precaución es estos pacientes al administrar Dimetilfumarato.

- 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.

Su médico le solicitará un análisis de sangre para comprobar que sus riñones e hígado funcionen correctamente antes de iniciar el tratamiento y posteriormente en forma periódica o de acuerdo a su condición clínica. Consulte a su médico si presenta durante el tratamiento con Dimetilfumarato algunos de los siguientes síntomas de afectación hepática: cansancio severo, pérdida de apetito, dolor en la región derecha del abdomen, coloración oscura o marrón de la orina, coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos.

Uso de Catira con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica o derivados de hierbas. Consulte a su médico antes de recibir cualquier tipo de vacunas ya que aquellas que están compuestas por gérmenes con virulencia atenuada (vacunas atenuadas) pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y por lo tanto se deben evitar, excepto en situaciones donde este riesgo potencial sea menor que el riesgo de no vacunarse. Debe evitar utilizar en forma simultánea otros medicamentos derivados del ácido fumárico (utilizados para tratar la psoriasis) ya sean de aplicación local o de administración por boca.

Informe a su médico si se encuentra recibiendo medicamentos que afectan al sistema inmunitario del organismo, incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la EM,

tales como interferón, acetato de glatiramer, fingolimod, natalizumab, mitoxantrona, o algunos medicamentos normalmente usados para el tratamiento del cáncer.

Informe también a su médico si se encuentra recibiendo medicamentos que afectan a los riñones, incluidos algunos antibióticos (como los aminoglucósidos, utilizados para tratar infecciones), diuréticos (medicamentos que aumentan la eliminación de orina), ciertos tipos de analgésicos (como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares) y medicamentos que contienen litio. Después de tomar Dimetilfumarato 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.

Uso en niños y adolescentes

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

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 sólo 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 USAR CATIRA

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** preferentemente junto con los alimentos, dado que ayuda a reducir algunos de los efectos adversos muy frecuentes.

Tome **Catira** 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 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

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** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se ha notificado frecuentemente como evento adverso grave la disminución del recuento de linfocitos (un tipo de células de la sangre) durante un periodo de tiempo prolongado. Esto puede aumentar el riesgo de infecciones, incluida una infección del cerebro de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Consulte a su médico inmediatamente si presenta algunos de los siguientes síntomas de hipersensibilidad (alergia), notificados con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

-Enrojecimiento de la cara o del cuerpo, picazón, ronchas, hinchazón de cara, labios, boca o lengua, silbidos al respirar, dificultad respiratoria o sensación de falta de aire.

Los efectos adversos informados muy frecuentemente fueron:

-Enrojecimiento de la cara o del cuerpo (rubefacción), dolor de abdomen, dolor o retorcijones en el estómago, diarrea y náuseas, aumento de la eliminación por orina de un tipo de ácidos llamados cetonas.

Se informaron también frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

-Inflamación de la mucosa intestinal (gastroenteritis), vómitos, indigestión (dispepsia), inflamación de la mucosa del estómago (gastritis), trastornos gastrointestinales, sensación de calor y/o sensación de ardor o picazón (sofocos), sensación de quemazón, picazón de piel (prurito), exantemas, manchas rosáceas o rojizas acompañadas de picazón en la piel (eritema), proteínas (albúmina) en orina, aumento de enzimas hepáticas en sangre, niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia) o de un tipo de glóbulo blanco (linfocitos) en sangre. Un descenso de los glóbulos blancos puede hacer que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir infecciones.

5. CONSERVACIÓN DE CATIRA

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** 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 Gastroresistente contiene: Dimetilfumarato (como Dimetilfumarato Minicomprimidos) 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, Trietilcitrato, 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 Gastroresistente contiene: Dimetilfumarato (como Dimetilfumarato Minicomprimidos) 240 mg. Los demás



MF-2018-47829936-APN-DE... ANMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO M.N. 16685
Pabón 28 de mayo
APODERADO

componentes son: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Eudragit L 12,5 (*1), Eudragit L30 D55 (*2), Simeticona, Trietilcitrate, 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

Catira 120: Envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 46, 56 y 60 Cápsulas Gastrorresistentes, grabadas con DFT 120, color verde claro y blanco.

Catira 240: Envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 46, 56 y 60 Cápsulas Gastrorresistentes, grabadas con DFT 240, color verde claro.

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 (Plan especial de Farmacovigilancia para garantizar el uso adecuado y seguro del producto).

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó - Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.726.
Información para el paciente autorizada 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/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Synthon - Bagó

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.



MS SYNTHON BAGÓ S.A. IF-2018-43089930-APN-DEP-V-ANMAT
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16686
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48089750-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Septiembre de 2018

Referencia: EX-2018-37574126- Inf paciente Catira.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.27 16:36:04 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.27 16:36:05 -03'00'