

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas*Cada cápsula con microgranulos gastrorresistentes x 120 mg contiene:*

PELLETS de Dimetilfumarato 240,0 mg (Dimetilfumarato 120,0 mg; azúcar 72,0 mg; povidona K-30 9,6 mg; polisorbato 80 1,2 mg; aceite de ricino hidrogenado polyoxil 40 1,2 mg; copolímero de ácido metacrílico tipo A 28,8 mg; dibutil ftalato 7,2 mg); cápsulas de gelatina rígida [dióxido de titanio 0.2613 mg; gelatina 60,7289 mg; azul brillante (C.I. 42090) 0,0055 mg; amarillo ocase (C.I. 15985) 0,0006 mg; amarillo de quinolina (C.I. 47005) 0,0037 mg].

Cada cápsula con microgranulos gastrorresistentes x 240 mg contiene:

PELLETS de Dimetilfumarato 480,0 mg (Dimetilfumarato 240,0 mg; azúcar 144,0 mg; povidona K-30 19,2 mg; polisorbato 80 2,4 mg; aceite de ricino hidrogenado polyoxil 40 2,4 mg; copolímero de ácido metacrílico tipo A 57,6 mg; dibutil ftalato 14,4 mg); cápsulas de gelatina rígida [dióxido de titanio 0.3463 mg; gelatina 96,3957 mg; azul brillante (C.I. 42.090) 0,1164 mg; amarillo ocase (C.I. 15985) 0,0058 mg; amarillo de quinolina (C.I. 47005) 0,1358 mg].

Acción Terapéutica

Inmunomodulador-antiinflamatorio.

Cód. ATC: Código ATC: N07XX09, otros medicamentos del Sistema Nervioso.**Indicaciones**

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

Acción farmacológica**Mecanismo de acción**

No se conoce con precisión el mecanismo mediante el cual el dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple. El dimetilfumarato y su metabolito, el monometilfumarato activan la vía del factor nuclear 2 (derivado eritroide 2 - Nrf2). La vía del Nrf2 está involucrada en la respuesta celular al estrés oxidativo. El monometilfumarato se ha identificado *in vitro* como un agonista del receptor nicotínico.

Efectos farmacodinámicos*Efectos en el sistema inmunitario*

En los estudios preclínicos y clínicos, dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El dimetilfumarato y el monometilfumarato redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos.

En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, el dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación en descenso de los perfiles de citocinas proinflamatorias (TH1, TH17) y estimuló la producción antiinflamatoria (TH2). El dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase III, tras el tratamiento con dimetilfumarato, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30% del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó.

Efectos en el sistema cardiovascular

Dosis únicas de 240 mg o de 360 mg de dimetilfumarato no afectaron al intervalo QTc cuando se compararon con placebo.

Farmacocinética

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

Absorción: el T_{max} del monometilfumarato es de 2 a 2,5 horas. Tras la administración de 240 mg dos veces al día con alimentos, la C_{max} media fue de 1,72 mg/L y el ABC fue de 8,02 h.mg/L en los sujetos con esclerosis múltiple. En general, la C_{max} y el ABC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 120 mg a 360 mg. Se administraron dos dosis de 240 mg con 4 horas de diferencia como parte de un régimen de administración de tres veces al día a pacientes con esclerosis múltiple. Esto dio lugar a una acumulación mínima de exposición que produjo un aumento de la C_{max} media del 12% en comparación con la administración dos veces al día (1,72 mg/L con dos veces al día en comparación con 1,93 mg/L con tres veces al día) sin ninguna implicancia de seguridad.

Los alimentos no afectan de forma clínicamente significativa la exposición del dimetilfumarato. Sin embargo, **LIXERAL** debe administrarse con alimentos ya que esto mejora la tolerabilidad con respecto a los efectos adversos de rubefacción o gastrointestinales.

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

Metabolismo: el dimetilfumarato se metaboliza extensamente y se excreta menos del 0,1% de la dosis como dimetilfumarato sin alterar en la orina. Inicialmente se metaboliza por las esterasas, de amplia distribución en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. También se produce un metabolismo adicional mediante el ciclo del ácido tricarboxílico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). El monometilfumarato, el ácido fumárico, el ácido cítrico y la glucosa son los principales metabolitos en plasma.

Eliminación: La exhalación de 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

El peso corporal, el sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del dimetilfumarato, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

Población geriátrica: No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

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

Insuficiencia renal: Dado que la vía renal es la vía secundaria de eliminación del dimetilfumarato y representa menos del 16% de la dosis administrada, no se realizaron estudios farmacocinéticos en personas con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: dado que el dimetilfumarato y el monometilfumarato se metabolizan por las esterasas, sin intervención del sistema CYP450, no se realizaron estudios farmacocinéticos en personas con insuficiencia hepática.

Posología y Modo de Administración

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

Posología

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

La reducción transitoria de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día. Debe considerarse la discontinuación de **LIXERAL** en pacientes que no pueden tolerar el regreso a la dosis de mantenimiento. **LIXERAL** se debe tomar con alimentos, ya que en pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de dimetilfumarato con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

Pacientes de edad avanzada

No se incluyó suficiente cantidad de pacientes ≥ 65 años de edad en los estudios clínicos para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad. En base al modo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar un ajuste de la dosis. No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al dimetilfumarato o a alguno de los excipientes del producto.

Advertencias y Precauciones

Anafilaxia y angioedema

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

Análisis de sangre/laboratorio

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en estudios clínicos en sujetos tratados con dimetilfumarato. Se desconocen las implicancias clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal y de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

Los pacientes tratados con dimetilfumarato pueden desarrollar linfopenia prolongada grave. No se ha estudiado el uso de dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a los mismos. Antes de iniciar el tratamiento con dimetilfumarato, se debe realizar un hemograma completo actual, que incluya linfocitos. Si el recuento de linfocitos está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de comenzar el tratamiento con **LIXERAL**.

Tras el inicio del tratamiento, se deben realizar hemograma completo, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con **LIXERAL** en los pacientes con recuentos linfocitarios $<0,5 \times 10^9/l$ que persistan durante más de 6 meses. Se debe reconsiderar con el paciente la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta otras opciones terapéuticas disponibles. Como parte de esta reconsideración, se pueden incluir los factores clínicos y la evaluación de los análisis de laboratorio y de las pruebas de imagen. Si se continúa el tratamiento a pesar de un recuento linfocitario persistente $<0,5 \times 10^9/l$, se recomienda intensificar el control.

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

Resonancia Magnética (RNM)

Antes de iniciar el tratamiento con **LIXERAL** se debe disponer de una RNM basal (realizada durante los 3 meses previos) a modo de referencia. Se puede considerar la realización de una RNM como parte del control intensivo en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP. En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una RNM inmediatamente para fines diagnósticos.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al tratamiento con dimetilfumarato una infección oportunista cerebral causada por el virus John Cunningham (virus JC). La linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a $0,5 \times 10^9/l$ a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilfumarato ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP.

Para intentar reducir el riesgo de LMP asociado a la administración de dimetilfumarato y de detectar precozmente su aparición, se recomienda:

- Antes de iniciar el tratamiento con **LIXERAL**:
 - Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP, sus síntomas sugestivos y las acciones a tomar si se presentan síntomas.
 - Realizar un hemograma completo (incluyendo linfocitos) y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral de referencia (realizada durante los tres meses previos).
- Una vez iniciado el tratamiento con **LIXERAL**:
 - Realizar hemogramas completos cada tres meses.
 - Considerar la interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de considerar pertinente continuar administrando el medicamento, informar al paciente acerca del incremento del riesgo de desarrollar LMP y valorar si el riesgo potencial supera los beneficios. Si se decide continuar el tratamiento, realizar RNM con mayor frecuencia, para una vigilancia más estrecha del paciente.
 - Si el tratamiento se detiene debido a linfopenia, monitorear a los pacientes hasta que los niveles de linfocitos vuelvan a lo normal.
 - Siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con **LIXERAL** hasta descartar el diagnóstico.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios que evalúen la seguridad y la eficacia de dimetilfumarato al cambiar a los pacientes a este medicamento desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con dimetilfumarato. Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a **LIXERAL**, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro fármaco para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar **LIXERAL** y periódicamente durante el

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

Insuficiencia renal y hepática graves

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

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

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

Generalmente los síntomas (calor, enrojecimiento, picazón y/o sensación de quemazón) comenzaron al inicio del tratamiento con dimetilfumarato (sobre todo durante el primer mes) y usualmente mejoraron o se resolvieron con el correr del tiempo. El 3% de los pacientes discontinuó el tratamiento a causa de la rubefacción y menos del 1% tuvo síntomas de rubefacción serios, que no amenazaron la vida pero necesitaron hospitalización. Los síntomas de rubefacción graves fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Tanto los médicos que prescriban **LIXERAL** como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves. La administración de dimetilfumarato con los alimentos puede reducir la incidencia de rubefacción.

Infecciones

LIXERAL puede disminuir el recuento de linfocitos. En los estudios para EM controlados con placebo, los recuentos linfocitarios medios durante el tratamiento con dimetilfumarato disminuyeron aproximadamente un 30% con respecto al valor basal durante el primer año de tratamiento, para luego estabilizarse.

Después de 4 semanas de suspender dimetilfumarato, el recuento de linfocitos se incrementó pero no retornó al valor basal. El 6% de los pacientes que recibieron dimetilfumarato y menos del 1% de los pacientes que recibieron placebo, tuvieron un recuento de linfocitos $<0,5 \times 10^9/L$ (límite inferior del normal $0,91 \times 10^9/L$). En los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 2 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario $<0,5 \times 10^9/l$ durante al menos 6 meses; en estos pacientes, la mayoría de los recuentos linfocitarios permaneció $<0,5 \times 10^9/l$ al continuar el tratamiento. La incidencia de infecciones (60% con dimetilfumarato vs. 58% con placebo) y de infecciones serias (2% con dimetilfumarato vs. 2% con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones serias en pacientes con recuentos linfocitarios $<0,8 \times 10^9/L$ o $0,5 \times 10^9/L$ en estudios controlados, aunque fue reportada la ocurrencia de LMP en el contexto de linfopenia prolongada (recuentos linfocitarios predominantemente $<0,5 \times 10^9/l$ a lo largo de 3,5 años) durante la fase de extensión.

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

Si un paciente desarrolla una infección seria será necesario considerar la suspensión del tratamiento con **LIXERAL** y se deberán valorar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el mismo. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con **LIXERAL** para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones serias no deben iniciar el tratamiento con **LIXERAL** hasta que la infección o infecciones se resuelvan. Se deben realizar controles de recuento de glóbulos blancos incluyendo linfocitos antes de iniciar y durante el tratamiento con **LIXERAL**.

Interacciones medicamentosas

No se ha estudiado dimetilfumarato en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. El tratamiento concomitante de las recidivas en pacientes con EM con un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las infecciones.

No se ha estudiado el efecto de la vacunación durante el tratamiento con dimetilfumarato. 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 no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar.

Durante el tratamiento con **LIXERAL**, 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 implicancia del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones con otros medicamentos en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP, en un estudio de glucoproteína P ni en los estudios de unión a proteínas del dimetilfumarato y del monometilfumarato.

El interferón beta-1a intramuscular y el acetato de glatiramer, medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con esclerosis múltiple, no alteraron el perfil farmacocinético del dimetilfumarato y del monometilfumarato.

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 **LIXERAL**.

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

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. El consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas sin diluir (con un volumen de alcohol superior al 30%) puede dar lugar al aumento de la velocidad de disolución de dimetilfumarato y por lo tanto al aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 **LIXERAL** durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados. **LIXERAL** sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Uso en Pediatría

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

Uso en geriatría

En los estudios clínicos no se incluyó suficiente cantidad de pacientes de ≥ 65 años que determine si ellos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Mutagénesis

El dimetilfumarato y el monometilfumarato no fueron mutagénicos en ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). El dimetilfumarato no fue clastogénico en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en la rata.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del dimetilfumarato de hasta 2 años en ratones y ratas. Se administró dimetilfumarato por vía oral a dosis de 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día a ratones, y a dosis de 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día a ratas. En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (ABC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 3 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

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

Toxicología

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

Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de dimetilfumarato en ratones, ratas, perros y monos. También, regeneración epitelial de los túbulos renales, indicadora de lesión, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas con administraciones permanentes (estudio de 2 años). Además, atrofia cortical en los perros y monos, y necrosis de células individuales y fibrosis intersticial en monos que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 12 meses, a dosis 6 veces superiores a la dosis recomendada en base al ABC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia y severidad de degeneración retiniana en ratones luego de la administración oral de dimetilfumarato por hasta 2 años, en una dosis asociada con la exposición plasmática a monometilfumarato similar a aquella en seres humanos a la dosis recomendada.

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

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

La administración oral de dimetilfumarato con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis no tuvo ningún efecto en el desarrollo embriofetal y dio lugar a un menor peso corporal en las madres con dosis 7 veces superiores a la dosis recomendada y un mayor número de abortos con dosis 16 veces superiores a la dosis recomendada, en base al ABC.

La administración oral de dimetilfumarato con dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia dio lugar a un menor peso corporal en las crías de la generación F1 y retrasos en la maduración sexual en los machos F1 con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al ABC. No hubo efectos en la fertilidad en las crías F1. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con dimetilfumarato fueron rubefacción y síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen).

La rubefacción y los síntomas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $> 1\%$) en los pacientes tratados con dimetilfumarato fueron rubefacción (3%) y síntomas gastrointestinales (4%).

Las reacciones adversas serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT como frecuentes ($>10\%$), ocasionales (1-10%) y raras ($<1\%$), teniendo en cuenta la frecuencia del evento adverso en el grupo activo vs. placebo. En caso de no poder estimarse la frecuencia del evento adverso a partir de los datos disponibles, ésta será “no conocida”.

Infecciones e infestaciones: *Ocasionales:* gastroenteritis. Frecuencia no conocida: leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Ocasionales:* linfopenia y leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: *Raras:* hipersensibilidad.

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

Trastornos vasculares: *Frecuentes:* rubefacción. *Ocasionales:* sofocos.

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

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

Trastornos renales y urinarios: *Ocasionales:* proteinuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Ocasionales:* sensación de calor.

Hallazgos de laboratorio: *Frecuentes:* cetonas detectadas en orina. *Ocasionales:* Albúmina presente en orina, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de alanina-aminotransferasa y disminución del número de leucocitos. *Frecuencia no conocida:* eosinofilia.

A continuación, se describen algunas de estas reacciones adversas más significativas:

Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% vs. 4%) y sofocos (7% vs. 2%) fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumarato que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros síntomas como calor, enrojecimiento, picazón y sensación de quemazón. Los síntomas de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que la padecen, pueden aparecer en forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes tratados con dimetilfumarato interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con dimetilfumarato.

Gastrointestinales

La incidencia de síntomas gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14% vs. 10%], náuseas [12% vs. 9%], dolor en la parte superior del abdomen [10% vs. 6%], dolor abdominal [9% vs. 4%], vómitos [8% vs. 5%] y dispepsia [5% vs. 3%]) fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumarato que con placebo, respectivamente. Los síntomas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y éstos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato. Los síntomas gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con dimetilfumarato interrumpió el tratamiento debido a estos síntomas. La incidencia de los síntomas gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1% de los pacientes tratados con dimetilfumarato.

Transaminasas hepáticas

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas en los estudios controlados con placebo. En la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran <3 veces el límite superior normal (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con dimetilfumarato en relación con el placebo se reportó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa y de aspartato-aminotransferasa ≥ 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.

Renales

La incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumarato (9%) en comparación con el placebo (7%) en los estudios controlados con placebo. La incidencia general de efectos adversos renales y urinarios fue similar en los pacientes tratados con dimetilfumarato y con placebo. No se notificaron casos de insuficiencia renal grave. En el análisis de orina, el porcentaje de pacientes con valores de proteína de 1+ o superiores fue similar en los pacientes tratados con dimetilfumarato (43%) y con placebo (40%). Por lo general, la proteinuria observada en los análisis de laboratorio no fue de carácter progresivo. En comparación con los pacientes tratados con placebo, se

observó que la filtración glomerular estimada (FGe) aumenta en los pacientes tratados con dimetilfumarato, incluidos los pacientes con 2 casos consecutivos de proteinuria ($\geq 1+$).

Hematológicas

En estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (>98%) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con dimetilfumarato, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30% del valor basal. La mediana y la media del número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos $< 0,5 \times 10^9/L$ en <1% de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con dimetilfumarato. Se observó un número de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/L$ en un paciente tratado con dimetilfumarato y en ningún paciente tratado con placebo. La incidencia de infecciones (58% vs. 60%) y de infecciones graves (2% vs. 2%) fue similar en los pacientes tratados con placebo o con dimetilfumarato. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un número de linfocitos $< 0,8 \times 10^9/L$ o $< 0,5 \times 10^9/L$. Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia grave y prolongada. Se informó un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

Anomalías de laboratorio

En estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumarato (45%) en comparación con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los estudios clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con dimetilfumarato en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 25% vs. 15%, respectivamente) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentaron en los pacientes tratados con dimetilfumarato en relación con placebo (mediana de porcentaje de aumento desde el valor basal a los 2 años del 29% vs. 15%, respectivamente).

Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Sobredosificación

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Presentación

Cápsulas con microgranulos gastrorresistentes x 120 mg: envases con 14 cápsulas.

Cápsulas con microgranulos gastrorresistentes x 240 mg: envases con 60 cápsulas.

Fecha de última revisión: Mayo de 2019.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten



Forma de conservación

- Conservar en su envase original desde 15°C hasta 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.
Certificado N° 58.973
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

