

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. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Copolímero de Metacrilato de Metilo, Ácido Metacrílico, Laurilsulfato de Sodio, Copolímero de Acrilato de Etilo, Polisorbato 80, Simeicona, Trietilcitrate, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

Catira 240

Cada Cápsula Gastrorresistente contiene: Dimetilfumarato (como Dimetilfumarato Minicomprimidos) 240 mg. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Talco, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Copolímero de Metacrilato de Metilo, Ácido Metacrílico, Laurilsulfato de Sodio, Copolímero de Acrilato de Etilo, Polisorbato 80, Simeicona, Trietilcitrate, Dióxido de Silicio, Gelatina, Dióxido de Titanio, Amarillo Óxido Férrico, Azul Brillante F.C.F.

Este Medicamento es Libre de Gluten. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Código ATC: L04AX07.

INDICACIONES

Dimetilfumarato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente, incluyendo síndrome clínico aislado y enfermedad secundaria progresiva activa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción farmacológica**

El mecanismo por el cual dimetilfumarato (DMF) ejerce su efecto terapéutico en la esclerosis múltiple es desconocido. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas del dimetilfumarato parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). El dimetilfumarato ha demostrado regular al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

Propiedades farmacodinámicas**Efectos en el sistema inmunitario**

En los estudios preclínicos y clínicos, dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El dimetilfumarato y el monometilfumarato, el

metabolito principal del dimetilfumarato, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, el dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación a la baja de los perfiles de citoquinas proinflamatorias (TH1, TH17) y fomentó la producción antiinflamatoria (TH2). El dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase III en pacientes con EM, tras el tratamiento con dimetilfumarato, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30 % del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un 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 ($T_{máx}$) de MMF es 2-2,5 horas. Tras la administración de 240 mg dos veces al día con alimentos, la mediana del pico ($C_{máx}$) fue de 1,72 mg/l y la exposición global según el área bajo la curva (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 estudiado (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 mediana de C_{max} 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 implicación de seguridad.

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

Distribución

El volumen de distribución aparente tras la administración oral de 240 mg de dimetilfumarato oscila entre 60 y 90 litros. La unión a proteínas plasmáticas humanas de MMF es 27 - 40%.

Metabolismo

En los seres humanos, dimetilfumarato es metabolizado extensamente, excretándose menos de un 0,1 % de la dosis como dimetilfumarato sin alterar en la orina. Inicialmente se metaboliza por esterasas que se encuentran en el tracto gastrointestinal, la sangre y los tejidos, antes de que alcance la circulación sistémica. Se produce un metabolismo adicional a través del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA), sin la participación del sistema citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de ^{14}C -dimetilfumarato identificó la

glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano. Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el monometilfumarato. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, siendo la exhalación de CO₂ la vía principal de eliminación.

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 15,5% y el 0,9% de la dosis, respectivamente.

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 del fármaco original o del MMF con dosis múltiples de dimetilfumarato.

Linealidad

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

Poblaciones específicas

El peso corporal es la covariable principal de exposición (por C_{max} y ABC) en los sujetos con EMRR, pero no afectó a las variables de seguridad y eficacia evaluadas en los estudios clínicos.

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

Población pediátrica: El perfil farmacocinético de 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día fue evaluado en un pequeño estudio no controlado y abierto realizado en pacientes con EMRR de 13 a 17 años (n = 21). La farmacocinética de dimetilfumarato en estos pacientes adolescentes fue coherente con la observada previamente en los pacientes adultos (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; ABC_{0-12h}: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, que equivale a una ABC diaria general de 7,24 h.mg/l).

Insuficiencia renal: Dado que la vía renal es la vía secundaria de eliminación del dimetilfumarato y representa menos del 16 % de la dosis administrada, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia renal.

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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.

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

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.

Catira se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones

adversas gastrointestinales, la toma de **Catira** con alimentos puede mejorar la tolerabilidad. Las cápsulas deben ser ingeridas enteras.

Modo de administración

Catira se administra por vía oral. 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.

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. Se recomienda realizar una evaluación de las aminotransferasas séricas (p. ej., alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y de los niveles séricos de bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda realizar una evaluación de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y 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.

CONTRAINDICACIONES

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

Sospecha o confirmación de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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, hipoxia, hipotensión, angioedema o exantema. Se desconoce el mecanismo de la anafilaxia inducida por el dimetilfumarato. Estas reacciones se producen normalmente tras la administración de la primera dosis, aunque también se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento y consulten al médico en caso de presentar signos y síntomas de anafilaxia o angioedema. El tratamiento no se debe reanudar.

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 (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave.

Se han producido casos de LMP con dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia (recuentos de linfocitos por debajo del

límite inferior normal [LIN]). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de dimetilfumarato; sin embargo, este riesgo no se puede excluir en pacientes con linfopenia leve.

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

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

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

Se debe suspender el tratamiento con **Catira** y es necesario realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP, incluyendo la determinación de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de esclerosis múltiple. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Los médicos deben estar especialmente atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

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

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

Resonancia Magnética (RM)

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

Linfopenia

Los pacientes tratados con dimetilfumarato pueden desarrollar linfopenia (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Antes de iniciar el tratamiento con **Catira**, se debe realizar un hemograma completo, que incluya linfocitos. Si el recuento de linfocitos está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento con **Catira**. No se ha estudiado dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. **Catira** no se debe administrar a pacientes con linfopenia grave (recuento de linfocitos $<500/\text{mm}^3$).

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

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

- Se debe suspender el tratamiento con **Catira** en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios $<500/\text{mm}^3$) que persistan durante más de 6 meses debido a un aumento del riesgo de desarrollar LMP.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos $\geq 500/\text{mm}^3$ y $<800/\text{mm}^3$ durante más de seis meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con **Catira**.
- En los pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del límite inferior normal, definido por el rango de referencia del laboratorio local, se recomienda realizar un control regular de los recuentos absolutos de linfocitos. Se deben considerar factores adicionales que podrían justificar el riesgo individual de desarrollar LMP.

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 **Catira** después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

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. Es posible que el tratamiento previo con inmunosupresores contribuya al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con dimetilfumarato. Se han producido casos de LMP en pacientes tratados previamente con natalizumab, para el que la LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben conocer que los casos de LMP que se producen después de una interrupción reciente del tratamiento con natalizumab pueden no tener linfopenia. Además, la mayoría de los casos de LMP confirmados con dimetilfumarato se produjeron en pacientes con un tratamiento previo con inmunomoduladores.

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a **Catira**, 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 **Catira** y periódicamente durante el tratamiento (ver “Linfopenia”).

Alteración de la función hepática y/o renal

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

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

Insuficiencia renal y hepática grave

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

Enfermedad gastrointestinal activa grave

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

Rubefacción

Dimetilfumarato puede causar rubefacción (por ejemplo calor, enrojecimiento, picazón y/o sensación de ardor). En los ensayos clínicos, un 34% de los pacientes tratados con dimetilfumarato experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada. Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de dimetilfumarato probablemente esté mediada por las prostaglandinas. Puede resultar beneficioso administrar un tratamiento de corta duración con 75 mg de ácido acetilsalicílico sin recubrimiento entérico en pacientes afectados de rubefacción intolerable. En dos estudios en voluntarios sanos se redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción durante el periodo de administración.

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.

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. Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras del dimetilfumarato, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la suspensión del tratamiento con **Catira** y se deben reevaluar los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes en tratamiento con **Catira** para que notifiquen los síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con **Catira** hasta que la infección o infecciones remitan. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios $< 800/\text{mm}^3$ o $< 500/\text{mm}^3$. Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP.

Infecciones por herpes zóster

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

Inicio del tratamiento

El tratamiento con **Catira** se debe iniciar gradualmente para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales.

Síndrome de Fanconi

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivadas de conformidad con los calendarios de vacunación nacionales durante el tratamiento con **Catira**. En un ensayo clínico en el que participaron un total de 71 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, los pacientes tratados con 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día durante un mínimo de 6 meses (n = 38) o con interferón no pegilado durante un mínimo de 3 meses (n = 33) presentaron una respuesta inmunitaria comparable (definida como un aumento ≥ 2 veces desde el título prevacunación hasta el título posvacunación) al toxoide tetánico (antígeno con memoria inmunológica) y a una vacuna antimeningocócica polisacárida conjugada tipo C (neoantígeno), mientras que la respuesta inmunitaria a los diferentes serotipos de una vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente no conjugada (antígeno no dependiente de linfocitos T) varió en ambos grupos de tratamiento. Un menor número de pacientes de ambos grupos de tratamiento alcanzó una respuesta inmunitaria positiva definida como un aumento ≥ 4 veces el título de anticuerpos para las tres vacunas. Se observaron pequeñas diferencias numéricas en la respuesta al toxoide tetánico y al polisacárido neumocócico del serotipo 3 a favor del interferón no pegilado.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con dimetilfumarato. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con dimetilfumarato a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

Durante el tratamiento con dimetilfumarato, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

En los seres humanos, el dimetilfumarato se metaboliza de forma extensa por las esterasas antes de alcanzar la circulación sistémica y se produce un metabolismo adicional a través del ciclo del ácido tricarbóxico, sin ninguna implicación del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones con otros medicamentos en los estudios in vitro de inhibición e inducción de CYP, en un estudio de 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.

Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de dimetilfumarato probablemente esté mediada por las prostaglandinas. En dos estudios en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de dimetilfumarato, durante 4 días y 4 semanas de administración respectivamente, no alteró el perfil farmacocinético de dimetilfumarato. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con dimetilfumarato en pacientes con EM remitente-recurrente. No se ha estudiado el uso continuo a largo plazo (>4 semanas) de ácido acetilsalicílico.

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

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 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 2 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 antestómago 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). En perros que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 11 meses, se observó el margen calculado para la atrofia cortical a dosis 3 veces la dosis recomendada basada en el ABC. En monos que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 12 meses, se observó necrosis de células individuales a dosis 2 veces la dosis recomendada basada en el ABC. Se observó fibrosis intersticial y atrofia cortical a dosis 6 veces la dosis recomendada basada en el 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 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.

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 (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.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

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

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2468 pacientes recibieron dimetilfumarato con un seguimiento durante periodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3588 persona-año. Aproximadamente 1056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con dimetilfumarato. La experiencia en los ensayos clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los ensayos clínicos controlados

con placebo.

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con dimetilfumarato que en los pacientes tratados con placebo, se presentan en la siguiente tabla. Estos datos proceden de 2 ensayos clínicos pivotaes de fase III, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 1529 pacientes tratados con dimetilfumarato durante un período de hasta 24 meses con una exposición total de 2371 persona-año. Las frecuencias descritas en la siguiente tabla se basan en 769 pacientes tratados con 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo.

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	No conocida
	Herpes zóster	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxia ¹	No conocida
	Disnea ¹	No conocida
	Hipoxia ¹	No conocida
	Hipotensión ¹	No conocida
	Angioedema ¹	No conocida
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 hepatobiliares	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Daño hepático inducido por el medicamento ¹	No conocida
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	Sensación de calor	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

¹ Reacciones adversas comunicadas únicamente durante la experiencia poscomercialización

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

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 $<500/\text{mm}^3$ en $< 1\%$ de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con dimetilfumarato. Se observó un número de linfocitos $< 200/\text{mm}^3$ en un paciente tratado con dimetilfumarato y en ningún paciente tratado con placebo.

En estudios clínicos (controlados y no controlados), el 41 % de los pacientes tratados con dimetilfumarato tuvo linfopenia (definida en estos estudios como $<910/\text{mm}^3$). Se observó linfopenia leve (recuentos $\geq 800/\text{mm}^3$ y $<910/\text{mm}^3$) en el 28 % de los pacientes; linfopenia moderada (recuentos $\geq 500/\text{mm}^3$ y $<800/\text{mm}^3$) persistente durante, al menos, seis meses en el 10% de los pacientes; y linfopenia grave (recuentos $<500/\text{mm}^3$) persistente durante, al menos, seis meses en el 2 % de los pacientes. En el grupo con linfopenia grave, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron $<500/\text{mm}^3$ con el tratamiento continuado.

Además, en un estudio no controlado, prospectivo, posterior a la comercialización, en la semana 48 del tratamiento con dimetilfumarato ($n = 185$), los linfocitos T CD4+ disminuyeron moderadamente (recuentos de $\geq 200/\text{mm}^3$ a $< 400/\text{mm}^3$) o gravemente ($< 200/\text{mm}^3$) en hasta un 37 % o 6 % de pacientes, respectivamente, mientras que la disminución de los linfocitos T CD8+ fue más frecuente en hasta un 59 % de pacientes con recuentos de $< 200/\text{mm}^3$ y un 25 % de pacientes con recuentos de $< 100/\text{mm}^3$.

Infecciones, incluidas LMP e infecciones oportunistas

Con la administración de dimetilfumarato se han notificado casos de infecciones por el virus de John Cunningham (VJC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave. En uno de los ensayos clínicos, un paciente que recibía dimetilfumarato desarrolló LMP en el contexto de linfopenia grave prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente $<500/\text{mm}^3$ por 3,5 años), con un desenlace mortal. Durante la experiencia poscomercialización, también se produjeron casos de LMP en presencia de linfopenia leve a moderada ($>500/\text{mm}^3$ a $< \text{LIN}$, definido por el rango de referencia del laboratorio local).

En varios casos de LMP donde se habían determinado los subgrupos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se observó que los recuentos de linfocitos T CD8+ disminuyeron a $< 100/\text{mm}^3$, mientras que las reducciones de los recuentos de linfocitos T CD4+ fueron variables (en un rango de < 50 a $500/\text{mm}^3$) y se relacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ($< 500/\text{mm}^3$ a $< \text{LIN}$). En consecuencia, en estos pacientes aumentó la proporción de CD4+/CD8+.

La linfopenia prolongada moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP

con la administración de dimetilfumarato; sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes >50 años.

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con el uso de dimetilfumarato. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el cual 1736 pacientes de EM son tratados con dimetilfumarato, aproximadamente un 5% presentó uno o más episodios de herpes zóster, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría de sujetos, incluidos los que presentaron una infección por herpes zóster grave, tuvieron un recuento linfocitario por encima del límite inferior normal. En la mayoría de los sujetos con recuentos linfocitarios simultáneos por debajo del LIN, la linfopenia fue de moderada a grave. Durante la experiencia poscomercialización, la mayoría de casos de infección por herpes zóster no fueron graves y se resolvieron con el tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre el recuento absoluto de linfocitos en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia poscomercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia moderada ($<800/\text{mm}^3$ a $500/\text{mm}^3$) o grave ($<500/\text{mm}^3$ a $200/\text{mm}^3$).

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.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

PRESENTACIONES

Catira 120: Envase conteniendo 14 Cápsulas Gastrorresistentes, grabadas con DFT 120, color verde claro y blanco.

Catira 240: Envase conteniendo 60 Cápsulas Gastrorresistentes, grabadas con DFT 240, color verde claro.

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. 288/22

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.

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

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

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