



Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas
Cada cápsula con microgránulos gastroresistentes x 120 mg contiene: PELLETs De Dimetilfumarato (equivalente a Dimetilumafarato 120.0 mg; Azúcar 2.0 mg; Povidona K-30 9.0 mg; Polisorbato 80 1.2 mg; Aceite de ricino hidrogenado Polyoxit 40 1.2 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Tipo A 28.8 mg; Dibutillatrato 14.4 mg); Cápsulas de gelatina rígida [Díóxido de titanio 0.2613 mg; Gelatina 96,7289 mg; Azul Brillante (C.I. 42.090) 0.0055 mg; Amarillo Ocaso (C.I. 15.985) 0.0006 mg; Amarillo de Quinolina (C.I. 47.005) 0.0037 mg].

Cada cápsula con microgránulos gastroresistentes x 240 mg contiene: PELLETs De Dimetilumafarato (equivalente a Dimetilumafarato 240.0 mg; Azúcar 144.0 mg; Povidona K-30 19.2 mg; Polisorbato 80 2.4 mg; Aceite de ricino hidrogenado Polyoxit 40 2.4 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Tipo A 57.6 mg; Dibutillatrato 14.4 mg); Cápsulas de gelatina rígida [Díóxido de titanio 0.3463 mg; Gelatina 96,3957 mg; Azul Brillante (C.I. 42.090) 0.1164 mg; Amarillo Ocaso (C.I. 15.985) 0.0058 mg; Amarillo de Quinolina (C.I. 47.005) 0.1358 mg].

Acción Terapéutica

Inmunomodulador-antiinflamatorio.
Cod. 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 dimetilumafarato ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple. El dimetilumafarato y su metabolito, el dimetilumafarato activo, la vía del factor nuclear 2 (derivado entre otros de $\text{Nf}\kappa\text{B}$). La vía del $\text{Nf}\kappa\text{B}$ está involucrada en la respuesta celular al estrés oxidativo. El monometilumafarato se ha identificado in vitro como un agonista del receptor nicotínico.

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el sistema nervioso central.
En los estudios preclínicos y clínicos, dimetilumafarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El dimetilumafarato y el monometilumafarato redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias en respuesta a la esclerosis múltiple y lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase II, tras el tratamiento con dimetilumafarato, 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 dimetilumafarato no afectaron al intervalo QTc cuando se compararon con placebo.

Farmacocinética

Dimetilumafarato administrado por vía oral sufre una rápida hidrólisis preistémica por las esterasas y se convierte en monometilumafarato, su principal metabolito activo. El dimetilumafarato no es cuantificable en el plasma tras su administración oral. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos se basan en el monometilumafarato, que se realizaron con concentraciones de monometilumafarato en plasma.

Absorción: el T_{max} del monometilumafarato 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 AUC fue de 8.02 h·mg/L en los sujetos con esclerosis múltiple. En general, la C_{max} y el AUC de EM se 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 se mantuvo en los niveles de 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 dimetilumafarato. Sin embargo, LIXERAL puede 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 dimetilumafarato oscila entre 60 L y 90 L. La unión del dimetilumafarato a la proteína plasmática humana oscila generalmente entre el 27% y el 40%.

Metabolismo: el dimetilumafarato se metaboliza extensamente y se excreta menos del 0.1% de la dosis como dimetilumafarato sin alterar en la orina. La principal vía de metabolización de las esterasas, 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 tricarbólico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). El monometilumafarato, el ácido fumárico, el ácido y el ácido fumárico se eliminan por la vía de la orina.

Eliminación: La exhalación de CO_2 es la vía principal de eliminación del dimetilumafarato, 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.

En los estudios de dimetilumafarato se cortó (aproximadamente 1 hora), sin presencia de monometilumafarato circulante a las 24 horas en la mayoría de las personas. Con dosis múltiples de dimetilumafarato en el régimen terapéutico no se produce acumulación del fármaco original o del monometilumafarato.

Efectos adversos en poblaciones especiales:

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

Interacciones medicamentosas

• Realizar hemogramas completos cada tres meses.
• Considerar la interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de considerarse 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 dimetilumafarato al cambiar a los pacientes a este medicamento desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad. Se desconoce la contribución de los tratamientos con inmunosupresores o inmunomoduladores de LMP en los pacientes tratados con dimetilumafarato. 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 reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda 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 dimetilumafarato 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 dimetilumafarato 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 dimetilumafarato 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/o sensación de quemazón) comenzaron al inicio del tratamiento con dimetilumafarato (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 anafilaxis. Los síntomas más que prescriban LIXERAL como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves. La administración de dimetilumafarato 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 dimetilumafarato disminuyeron aproximadamente un 30% con respecto al valor basal durante el primer año de tratamiento, para luego estabilizarse.

Después de 4 semanas de suspender dimetilumafarato, el recuento de linfocitos se incrementó pero no retornó al valor basal. El 6% de los pacientes que recibieron dimetilumafarato y menos del 1% de los pacientes que recibieron placebo, tuvieron un recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ (límite inferior del normal $0.91 \times 10^9/\text{L}$). En los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 2 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ durante al menos 6 meses; en estos pacientes, la mayoría de los recuentos linfocitarios permaneció $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ al continuar el tratamiento o al suspenderlo. Tanto los pacientes que recibieron dimetilumafarato vs. 58% con placebo) y de infecciones serias (2% con dimetilumafarato 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 $<0.8 \times 10^9/\text{L}$ o $0.5 \times 10^9/\text{L}$ en estudios controlados, aunque fue reportada la ocurrencia de LMP en el contexto de linfopenia prolongada (recuentos linfocitarios predominantemente $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ a lo largo de 3 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 sería sería 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 dimetilumafarato en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. El tratamiento concomitante de las recaídas en pacientes con EM con un ciclo corto de corticosteroides 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 dimetilumafarato. Se desconoce si el tratamiento con dimetilumafarato puede reducir la eficacia de algunas vacunas. Las vacunas atenuadas pueden conferir un mayor riesgo de infección clínica que las vacunas inactivadas. Se debe tener precaución al administrar cualquier vacuna. En caso de excepciones, este riesgo potencial está compensado con el riesgo de no vacunar. Durante el tratamiento con LIXERAL, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópico o sistémico).

En los seres humanos, el dimetilumafarato 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 tricarbólico, 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. Un estudio de unión de glucoproteína P ni en los estudios de unión a proteínas del dimetilumafarato y el monometilumafarato.

El interferón beta-1a intramuscular y el acetato de glatiramer, medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con esclerosis múltiple, no

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 dimetilumafarato y representa menos del 16% de la dosis administrada, no se realizaron estudios farmacocinéticos en personas con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: dado que el dimetilumafarato y el monometilumafarato 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 agua.

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 incidencia de los efectos adversos 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 reacciones o reacciones adversas de hipersensibilidad, la toma de dimetilumafarato 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 dimetilumafarato en niños y adolescentes menores de 10 a 18 años. No existe una recomendación de uso específica para dimetilumafarato en niños menores de 10 años con esclerosis múltiple.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado dimetilumafarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. 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 dimetilumafarato o a alguno de los excipientes del producto.

Advertencias y Precauciones

Análisis de sangre/albúmina

El dimetilumafarato puede provocar anafilaxia y angioedema luego de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y síntomas pueden ser dificultados para respirar, urticaria y tumefacción de la garganta y la lengua. Se debe instruir a los pacientes para discontinuar el tratamiento de inmediato y buscar atención médica inmediata si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

Análisis de sangre/albúmina

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en estudios clínicos en sujetos tratados con dimetilumafarato. Se desconoce las implicancias clínicas de estos cambios. Se recomienda el uso de análisis de laboratorio y 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 dimetilumafarato pueden desarrollar linfopenia prolongada grave. No se ha estudiado el uso de dimetilumafarato 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 dimetilumafarato, 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 $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ 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 la función renal y de la función hepática al tratamiento a pesar de un recuento linfocitario persistente $<0.5 \times 10^9/\text{L}$, 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, se debe considerar la interrupción del 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 durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Se debe 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 dimetilumafarato una infección oportunista cerebral causada por el virus John Cunningham (virus JC). La linfopenia grave y prolongada (recuento linfocitario $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilumafarato 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 dimetilumafarato y de detectar precozmente su aparición, se recomienda:

• Antes iniciar el tratamiento con LIXERAL, se debe realizar una RNM.

• 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 al inicio del tratamiento).

• Una vez iniciado el tratamiento con LIXERAL:

Interacciones

alteraron el perfil farmacocinético del dimetilumafarato y del monometilumafarato.

La administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de dimetilumafarato, durante 4 días de administración, no alteró el perfil farmacocinético de dimetilumafarato y redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción. No obstante, no se recomendó el uso de ácido acetilsalicílico a largo plazo de dimetilumafarato debido a 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, ANE o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria) en pacientes que toman dimetilumafarato.

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a dimetilumafarato 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 dimetilumafarato 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 inducción de CYP por dimetilumafarato. Sin embargo, 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 dimetilumafarato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no mostraron 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 dimetilumafarato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe considerar si es necesario interrumpir la lactancia o 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 dimetilumafarato en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que el dimetilumafarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad.

Uso en Pediatría

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

Uso en Geriatría

En los estudios clínicos no se incluyó suficiente cantidad de pacientes ≥ 65 años de edad para determinar 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 dimetilumafarato y el monometilumafarato no fueron mutagénicos en ensayos de aberración cromosómica y de mutación in vitro.

El dimetilumafarato no fue clastogénico en el ensayo de micronúcleos in vivo en la rata.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del dimetilumafarato de hasta 2 años en ratones y ratas. Se administró dimetilumafarato 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 aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la 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 dimetilumafarato (dimetilumafarato en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.8%) administrada por sonda nasogástrica. El estudio crónico en perros se realizó con la administración intravenosa de dimetilumafarato. Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de dimetilumafarato 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 administración de dimetilumafarato (estudio de 2 años). Además, atropía cortical de los riñones y monos, y necrosis de células individuales y fibrosis intersticial en perros que recibieron dosis orales diarias de dimetilumafarato 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 dimetilumafarato por hasta 2 años, en una dosis asociada con la exposición plasmática a monometilumafarato similar a aquella en seres humanos a la dosis recomendada.

En la administración oral de dimetilumafarato se observó la degeneración del epitelio seminfero 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

3

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 dimetilumafarato 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 en la dosis más alta estudiada (a lo menos 3 veces la dosis recomendada en base al ABC). La administración oral de dimetilumafarato 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 fagos estrales en 14 días y aumentó el número de animales con diabetes preñados 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 dimetilumafarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal a lo largo de la vida preñada. En las ratas y ratas, la administración oral de dimetilumafarato a ratas machos y ratas gestantes durante el período 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 en los fetos 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 dimetilumafarato con dosis de 25, 100 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis no tuvo ningún efecto en el desarrollo embrionario y dio lugar a un menor peso corporal en las madres con dosis 7 veces superiores a la dosis recomendada y un mayor número de abortos con dosis 16 veces superiores a la dosis recomendada, en base al ABC.

La administración oral de dimetilumafarato 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. En las ratas, los machos de la generación 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 dimetilumafarato 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 dimetilumafarato. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron rubefacción y síntomas gastrointestinales. Los pacientes que recibieron dimetilumafarato 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 mayoría de los pacientes. En general, 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 infecciones: 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; 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: Ocasuales; proteinuria.

Trastornos generales de alteración en el lugar de administración: Ocasionales; sensación de calor.

Hallazgos de laboratorio: Frecuentes; cetonas detectadas en orina. Ocasionales; Albúmina presente en orina, aumento de apatato-amino transferasa, aumento de alfa-amino transferasa 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 dimetilumafarato que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros síntomas como picazón, calor, sensación de quemazón o sensación de ardor. Los síntomas de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes pueden experimentarlos de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilumafarato. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve a moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes tratados con dimetilumafarato interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema general