

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecfidera 120 mg cápsulas gastrorresistentes
Tecfidera 240 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tecfidera 120 mg cápsulas gastrorresistentes

Cada cápsula gastrorresistente contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

Tecfidera 240 mg cápsulas gastrorresistentes

Cada cápsula gastrorresistente contém 240 mg de fumarato de dimetilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente

Tecfidera 120 mg cápsulas gastrorresistentes

Cápsulas gastrorresistentes verdes e brancas, de tamanho 0, com a gravação “BG-12 120 mg”, contendo microcomprimidos.

Tecfidera 240 mg cápsulas gastrorresistentes

Cápsulas gastrorresistentes verdes, de tamanho 0, com a gravação “BG-12 240 mg”, contendo microcomprimidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tecfidera é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla do tipo surto-remissão (ver secção 5.1 para informação importante sobre as populações para as quais a eficácia foi estabelecida).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da esclerose múltipla.

Posologia

A dose inicial é de 120 mg, duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose de manutenção recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia (ver secção 4.4).

Se um doente se esquecer de uma dose, este não deverá tomar uma dose a dobrar. O doente só poderá tomar a dose esquecida se fizer um intervalo de 4 horas entre as doses. Caso contrário, o doente deverá esperar até à próxima dose programada.

A redução temporária da dose para 120 mg, duas vezes por dia, pode reduzir a ocorrência de rubor e reações adversas gastrointestinais. Dentro de 1 mês, a dose de manutenção recomendada de 240 mg, duas vezes por dia, deve ser retomada.

Tecfidera deve ser tomado com alimentos (ver secção 5.2). Para os doentes que possam sofrer reações adversas gastrointestinais ou de rubor, a toma de Tecfidera com alimentos pode melhorar a tolerabilidade (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos

Os estudos clínicos de Tecfidera tiveram uma exposição limitada em doentes com idade igual ou superior a 55 anos de idade, e não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais jovens (ver secção 5.2). Com base no modo de ação da substância ativa, não existem razões teóricas que justifiquem a necessidade de fazer ajustes posológicos nos idosos.

Compromisso renal e afeção hepática

Tecfidera não foi estudado em doentes com compromisso renal ou afeção hepática. Com base em estudos de farmacologia clínica, não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2). É necessária precaução no tratamento de doentes com compromisso renal ou afeção hepática graves (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tecfidera em crianças e adolescentes com idades entre 10 e 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Não existe utilização relevante de Tecfidera em crianças com idade inferior a 10 anos, para a indicação na esclerose múltipla do tipo surto-remissão.

Modo de administração

Via oral.

A cápsula deve ser engolida inteira. Nem a cápsula, nem o seu conteúdo, podem ser esmagados, divididos, dissolvidos, chupados ou mastigados, visto que o revestimento entérico dos microcomprimidos previne os efeitos irritativos no intestino.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Análises sanguíneas/laboratoriais

Nos estudos clínicos em doentes tratados com fumarato de dimetilo foram observadas alterações renais em análises laboratoriais (ver secção 4.8). As implicações clínicas destas alterações são desconhecidas. É recomendada uma avaliação da função renal (por exemplo, creatinina, azoto ureico no sangue e análise de urina) antes do início do tratamento, após 3 e 6 meses de tratamento, a intervalos de 6 a 12 meses a partir daí e conforme indicação clínica.

Pode ocorrer lesão hepática induzida pelo fármaco, incluindo aumento das enzimas hepáticas (≥ 3 vezes o limite superior do normal [LSN]) e elevação dos níveis da bilirrubina total (≥ 2 vezes o LSN), em resultado do tratamento com fumarato de dimetilo. O tempo até ao seu aparecimento pode ser imediato, várias semanas depois ou mais. A resolução das reações adversas foi observada após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a avaliação dos níveis das aminotransferases séricas (p.

ex. alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST]) e da bilirrubina total antes de se iniciar o tratamento e durante o mesmo, conforme clinicamente indicado.

Os doentes tratados com Tecfidera podem desenvolver linfopenia prolongada grave (ver secção 4.8).

O fumarato de dimetilo não foi estudado em doentes com uma contagem baixa de linfócitos pré-existente, pelo que é necessária precaução no tratamento destes doentes. Antes de iniciar tratamento com Tecfidera, deve ser realizado um hemograma completo, incluindo contagem de linfócitos. Se a contagem linfocitária for inferior ao intervalo normal, deve realizar-se uma avaliação rigorosa das causas possíveis antes de começar o tratamento com Tecfidera.

Após o início da terapêutica, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo contagem linfocitária, a cada 3 meses.

Deve considerar-se a suspensão de Tecfidera em doentes com contagens linfocitárias $<0,5 \times 10^9/L$ persistentes por mais de 6 meses. O balanço de benefício/risco da terapêutica deve ser reconsiderado em colaboração com o doente no contexto de outras opções terapêuticas disponíveis. A análise de fatores clínicos, de quaisquer exames laboratoriais e imagiológicos pode ser incluída como parte desta reavaliação. Se o tratamento for mantido apesar de uma contagem linfocitária persistente $<0,5 \times 10^9/L$, recomenda-se uma maior vigilância (ver também a subsecção LMP).

As contagens linfocitárias devem ser monitorizadas até à recuperação. Após a recuperação e na ausência de opções de tratamento alternativas, as decisões sobre se deve ou não recomeçar Tecfidera após a suspensão do tratamento, devem ser baseadas em critérios clínicos.

O benefício/risco nos doentes com contagens linfocitárias $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$ durante mais de seis meses deverá ser avaliado.

Imagem por Ressonância Magnética (IRM)

Antes de iniciar o tratamento com Tecfidera, deve estar disponível uma IRM inicial (geralmente dentro de 3 meses) como referência. A necessidade de mais exames de IRM deve ser considerada de acordo com as recomendações nacionais e locais. A IRM pode ser considerada como parte de uma maior vigilância em doentes considerados em maior risco de LMP. No caso de suspeita clínica de LMP, deve ser feita imediatamente uma IRM para fins de diagnóstico.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Ocorreram casos de LMP com fumarato de dimetilo e outros medicamentos contendo fumaratos em contexto de linfopenia prolongada, moderada a grave. A LMP é uma infeção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. A LMP apenas pode ocorrer na presença de uma infeção por JCV. Se forem realizadas análises ao JCV, deve considerar-se que a influência de linfopenia sobre a precisão de análises de anticorpos anti-JCV não foi estudada em doentes tratados com fumarato de dimetilo. Deve ainda ter-se em atenção que uma análise negativa para anticorpos anti-JCV (na presença de contagens linfocitárias normais) não exclui a possibilidade de uma infeção JCV no futuro.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, deve descontinuar-se Tecfidera e é necessário efetuar avaliações de diagnóstico apropriadas. Os sintomas de LMP podem ser semelhantes a um surto de EM. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva num dos lados do corpo ou descoordenação dos membros, perturbação visual e alterações no pensamento, memória e orientação, causando confusão e alterações da personalidade.

Tratamento prévio com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança de Tecfidera quando os doentes mudam de outras terapêuticas modificadoras da doença para Tecfidera. Desconhece-se a

contribuição da terapêutica prévia com imunossupressores para o desenvolvimento de LMP em doentes tratados com fumarato de dimetilo. Ao mudar os doentes de outra terapêutica modificadora da doença para Tecfidera, a semivida e modo de ação da outra terapêutica deve ser considerada para evitar um efeito imune aditivo ao mesmo tempo que se procura reduzir o risco de reativação de esclerose múltipla.

É recomendada a realização de um hemograma completo antes de iniciar Tecfidera e em intervalos regulares durante o tratamento (ver Análises sanguíneas/laboratoriais acima).

Em geral, Tecfidera pode ser iniciado imediatamente após a suspensão de interferão ou acetato de glatirâmero.

Compromisso renal e afeção hepática graves

Tecfidera não foi estudado em doentes com compromisso renal ou afeção hepática graves, pelo que é necessária precaução nestes doentes (ver secção 4.2).

Doença gastrointestinal ativa e grave

Tecfidera não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal ativa e grave, pelo que é necessária precaução nestes doentes.

Rubor

Em ensaios clínicos, 34% dos doentes tratados com Tecfidera tiveram rubor. Na maioria dos doentes que tiveram rubor, este efeito teve uma gravidade ligeira ou moderada. Os dados de estudos com voluntários saudáveis sugerem que é provável que o rubor associado ao fumarato de dimetilo seja mediado por prostaglandinas. Um regime de tratamento curto com 75 mg de ácido acetilsalicílico com revestimento não entérico poderá ser benéfico em doentes afetados por rubor intolerável (ver secção 4.5). Em dois estudos em voluntários saudáveis, houve uma redução da gravidade e ocorrência de rubor durante o período de administração.

Em ensaios clínicos, 3 doentes num total de 2.560 doentes tratados com fumarato de dimetilo tiveram sintomas graves de rubor que provavelmente eram reações de hipersensibilidade ou reações anafilactóides. Estes eventos não eram potencialmente fatais, mas levaram a hospitalização. Tanto os prescritores como os doentes devem estar alerta quanto a esta possibilidade no caso de ocorrência de reações graves de rubor (ver secções 4.2, 4.5 e 4.8).

Reações anafiláticas

Foram notificados casos de anafilaxia/reacção anafilactóide após a administração de Tecfidera no contexto de pós-comercialização. Os sintomas podem incluir dispneia, hipoxia, hipotensão, angioedema, erupção cutânea ou urticária. Desconhece-se o mecanismo da anafilaxia induzida pelo fumarato de dimetilo. Em geral, as reações ocorrem após a primeira dose, mas podem também ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, podendo ser graves e colocar a vida em risco. Os doentes devem ser instruídos a descontinuar Tecfidera e procurar assistência médica imediata se tiverem sinais ou sintomas de anafilaxia. O tratamento não deve ser reiniciado (ver secção 4.8).

Infeções

Em estudos de fase III controlados por placebo, a incidência de infeções (60% vs 58%) e de infeções graves (2% vs 2%) foi similar em doentes tratados com Tecfidera ou placebo, respetivamente. Contudo, dadas as propriedades imunomoduladoras de Tecfidera (ver secção 5.1), se um doente desenvolver uma infeção grave, deve considerar-se a suspensão do tratamento com Tecfidera e devem reavaliar-se os benefícios e os riscos antes de se reiniciar a terapêutica. Os doentes que estejam a ser tratados com Tecfidera devem ser instruídos a comunicar os sintomas de infeções a um médico. Os

doentes com infeções graves não devem iniciar o tratamento com Tecfidera até a(s) infeção(ões) estar(em) resolvida(s).

Não se observou aumento da incidência de infeções graves em doentes com contagens linfocitárias $<0,8 \times 10^9/L$ ou $<0,5 \times 10^9/L$ (ver secção 4.8). Se se continuar a terapêutica na presença de linfopenia prolongada, moderada a grave, o risco de uma infeção oportunista, incluindo LMP não pode ser excluído (ver secção 4.4, subsecção LMP).

Infeções por herpes zóster

Ocorreram casos de herpes zóster com Tecfidera. A maioria dos casos eram não graves, no entanto, foram notificados casos graves, incluindo herpes zóster disseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infeção neurológica causada por herpes zóster, meningoencefalite causada por herpes zóster e meningomielite causada por herpes zóster. Estes acontecimentos podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Monitorize os doentes que tomam Tecfidera para detetar sinais e sintomas de herpes zóster, especialmente quando é notificada linfocitopenia concomitante. Se ocorrer herpes zóster, deve ser administrado um tratamento adequado para o herpes zóster. Considere suspender o tratamento com Tecfidera em doentes com infeções graves até que a infeção esteja resolvida (ver secção 4.8).

Início do tratamento

O tratamento com Tecfidera deve ser iniciado gradualmente para reduzir a ocorrência de rubor e de reações adversas gastrointestinais (ver secção 4.2).

Síndrome de Fanconi

Foram notificados casos de síndrome de Fanconi num medicamento que contém fumarato de dimetilo em associação com outros ésteres do ácido fumárico. O diagnóstico precoce da síndrome de Fanconi e a descontinuação do tratamento com fumarato de dimetilo são importantes para prevenir o aparecimento de compromisso renal e osteomalacia, uma vez que a síndrome é geralmente reversível. Os sinais mais importantes são: proteinúria, glicosúria (com níveis normais de açúcar no sangue), hiperaminoacidúria e fosfatúria (possivelmente concomitante com a hipofosfatemia). A progressão pode envolver sintomas como poliúria, polidipsia e fraqueza muscular proximal. Em casos raros de osteomalacia hipofosfatémica com dor óssea não localizada, podem ocorrer fosfatase alcalina elevada no soro e fraturas de fadiga. É importante ressaltar que a síndrome de Fanconi pode ocorrer sem níveis elevados de creatinina ou taxa de filtração glomerular baixa. Se os sintomas não forem claros, deve considerar-se a síndrome de Fanconi e realizar exames adequados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tecfidera não foi estudado em combinação com terapêuticas anti-neoplásicas ou imunossupressoras, pelo que é necessária precaução em caso de administração concomitante. Nos estudos clínicos de esclerose múltipla, o tratamento concomitante de surtos com uma terapêutica de curta duração com corticosteroides intravenosos não foi associado a um aumento clinicamente relevante de infeção.

Durante a terapêutica com Tecfidera pode considerar-se a administração concomitante de vacinas não vivas de acordo com o Plano Nacional de Vacinação. Num estudo clínico que envolveu um total de 71 doentes com esclerose múltipla do tipo surto-remissão, os doentes em tratamento com Tecfidera 240 mg, duas vezes por dia, durante pelo menos 6 meses (n=38) ou interferão não peguado durante pelo menos 3 meses (n=33), apresentaram uma resposta imunológica comparável (definida como um aumento ≥ 2 vezes do título pré- e pós-vacinação) ao toxoide tetânico (antigénio de memória) e a uma vacina meningocócica polissacárida conjugada do serogrupo C (neoantigénio) enquanto que a resposta imunológica a serotipos diferentes de uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não conjugada (antigénio independente das células T), variou em ambos os grupos de tratamento. Uma resposta imunológica positiva, definida como um aumento ≥ 4 vezes do título de anticorpos para as 3 vacinas, foi conseguida por menos indivíduos em ambos os grupos de tratamento. Observaram-se

pequenas diferenças numéricas na resposta ao toxoide tetânico e ao polissacárido pneumocócico do serotipo 3 favoráveis ao interferão não peguado.

Não existem dados clínicos sobre a eficácia e segurança de vacinas vivas atenuadas em doentes que estejam a tomar Tecfidera. As vacinas vivas podem ter um maior risco de infeção clínica e não devem ser dadas a doentes tratados com Tecfidera exceto em casos excecionais, onde se considere que este risco potencial é superado pelo risco de o indivíduo não tomar a vacina.

Durante o tratamento com Tecfidera, deve evitar-se a utilização simultânea de outros derivados do ácido fumárico (tópico ou sistémico).

Nos humanos, o fumarato de dimetilo é extensivamente metabolizado pelas estearases antes de atingir a circulação sistémica e verifica-se metabolismo adicional através do ciclo de ácido tricarboxílico, sem envolvimento do sistema do citocromo P450 (CYP). Não foram identificados riscos potenciais de interação medicamentosa em estudos de inibição e de indução de CYP *in vitro*, num estudo de p-glicoproteína, nem em estudos de ligação às proteínas do fumarato de dimetilo e fumarato de monometilo (um metabolito primário do fumarato de dimetilo).

Os medicamentos normalmente utilizados na esclerose múltipla, o interferão beta-1a intramuscular e o acetato de glatirâmico, foram testados clinicamente quanto a interações potenciais com fumarato de dimetilo e não alteraram o perfil farmacocinético de fumarato de dimetilo.

A evidência de estudos em voluntários saudáveis sugere que é provável que o rubor associado a Tecfidera seja mediado por prostaglandinas. Em dois estudos em voluntários saudáveis, a administração de 325 mg (ou equivalente) de ácido acetilsalicílico com revestimento não entérico, 30 minutos antes de Tecfidera, administrados durante 4 dias e durante 4 semanas, respetivamente, não alterou o perfil farmacocinético de Tecfidera. Deve ter-se em consideração os potenciais riscos associados à terapêutica com ácido acetilsalicílico antes da coadministração com Tecfidera em doentes com EM Surto-Remissão. A utilização contínua a longo prazo (> 4 semanas) de ácido acetilsalicílico não foi estudada (ver as secções 4.4 e 4.8).

A terapêutica concomitante com medicamentos nefrotóxicos (como aminoglicosídeos, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides ou lítio) pode aumentar o potencial de reações adversas renais (por exemplo, proteinúria, ver secção 4.8) em doentes a tomar Tecfidera (ver secção 4.4 Análises sanguíneas/laboratoriais).

O consumo de quantidades moderadas de álcool não altera a exposição ao fumarato de dimetilo e não foi associado a um aumento das reações adversas. Deve evitar-se o consumo de grandes quantidades de bebidas alcoólicas fortes (mais de 30% de álcool em volume) no período de uma hora após a toma de Tecfidera, uma vez que o álcool pode levar ao aumento da frequência de reações adversas gastrointestinais.

Os estudos de indução de CYP *in vitro* não demonstraram uma interação entre Tecfidera e os contraceptivos orais. Num estudo *in vivo*, a administração concomitante de Tecfidera com um contraceptivo oral combinado (norgestimato e etinilestradiol) não produziu qualquer alteração relevante na exposição oral ao contraceptivo. Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais contendo outros progestagénios, contudo não é esperado um efeito de Tecfidera na sua exposição.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de fumarato de dimetilo em mulheres grávidas não existem ou são limitados. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Tecfidera não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem meios de contraceção adequados (ver secção 4.5). Tecfidera deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário e se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o fumarato de dimetilo ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não se pode excluir o risco para o recém-nascido/bebé. É necessária uma decisão quanto à interrupção da amamentação ou da terapêutica com Tecfidera. Deve considerar-se o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do fumarato de dimetilo sobre a fertilidade humana. Os dados de estudos pré-clínicos não sugerem que o fumarato de dimetilo esteja associado a um maior risco de redução da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tecfidera sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas não foram observados nos estudos clínicos efeitos relacionados com o fumarato de dimetilo que pudessem potencialmente influenciar esta capacidade.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) para doentes tratados com fumarato de dimetilo foram rubor e efeitos gastrointestinais (i.e. diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior). A ocorrência de rubor e de efeitos gastrointestinais tende a iniciar-se numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e em doentes que sofrem de rubor e efeitos gastrointestinais, estes efeitos podem continuar a ocorrer, de forma intermitente, durante o tratamento com Tecfidera. As reações adversas notificadas com maior frequência que levaram à descontinuação (incidência $>1\%$) de doentes tratados com Tecfidera foram rubor (3%) e efeitos gastrointestinais (4%). Em estudos clínicos controlados por placebo e não controlados, um total de 2.468 doentes recebeu Tecfidera e foi seguido por períodos de até 4 anos com uma exposição total equivalente a 3.588 pessoas-ano. Aproximadamente 1.056 doentes receberam mais de 2 anos de tratamento com Tecfidera. A experiência em ensaios clínicos não controlados é consistente com a experiência em ensaios clínicos controlados por placebo.

Resumo tabelar das reações adversas

As reações adversas que foram mais frequentemente notificadas com Tecfidera *versus* doentes tratados com placebo estão apresentadas na tabela abaixo. Estes dados foram extraídos de 2 ensaios clínicos principais, de Fase 3, controlados por placebo e com dupla ocultação, envolvendo um total de 1.529 doentes tratados com Tecfidera e por uma duração de até 24 meses com uma exposição global de 2.371 pessoa-anos (ver secção 5.1). As frequências descritas na tabela abaixo são fundamentadas em 769 doentes tratados com 240 mg de Tecfidera, duas vezes ao dia, e em 771 doentes tratados com placebo.

As reações adversas são apresentadas de acordo com os termos MedDRA das Classes de sistemas de órgãos MedDRA. A frequência das reações adversas apresentada abaixo é expressa de acordo com as categorias seguintes:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$)
- Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muito raros ($< 1/10.000$)
- Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reação Adversa	Categoria de frequência
Infecções e infestações	Gastroenterite	Frequentes
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) ¹	Desconhecido
	Herpes zóster ¹	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia	Frequentes
	Leucopenia	Frequentes
	Trombocitopenia	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
	Anafilaxia ¹	Desconhecido
	Dispneia ¹	Desconhecido
	Hipoxia ¹	Desconhecido
	Hipotensão ¹	Desconhecido
	Angioedema ¹	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Sensação de queimadura	Frequentes
Vasculopatias	Rubor	Muito frequentes
	Afrontamento	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Náusea	Muito frequentes
	Dor abdominal superior	Muito frequentes
	Dor abdominal	Muito frequentes
	Vômitos	Frequentes
	Dispepsia	Frequentes
	Gastrite	Frequentes
	Disfunção gastrointestinal	Frequentes
Afeções hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase	Frequentes
	Aumento da alanina aminotransferase	Frequentes
	Lesão hepática induzida pelo fármaco ¹	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Frequentes
	Erupção cutânea	Frequentes
	Eritema	Frequentes
Doenças renais e urinárias	Proteinúria	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Medição de corpos cetônicos na urina	Muito frequentes
	Presença de albumina na urina	Frequentes
	Diminuição da contagem de glóbulos brancos	Frequentes

¹ Reações adversas que surgiram apenas durante a experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Rubor

Nos estudos controlados por placebo, a incidência de rubor (34% *versus* 4%) e de afrontamentos (7% *versus* 2%) foi superior em doentes tratados com Tecfidera em comparação com placebo, respetivamente. O rubor é geralmente descrito como rubor ou afrontamento, mas pode incluir outros efeitos (ex. sensação de calor, vermelhidão, prurido e sensação de queimadura). Os efeitos de rubor tendem a ter início numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e, em doentes que sofreram rubor, estes efeitos podem continuar a ocorrer, de forma intermitente, ao longo do tratamento com Tecfidera. Em doentes com rubor, a maioria sofreu efeitos de rubor de gravidade ligeira a moderada. Em geral, 3% dos doentes tratados com Tecfidera descontinuaram o tratamento devido a rubor. A incidência de rubor grave, que pode ser caracterizado por eritema generalizado, erupção cutânea e/ou prurido, foi observada em menos de 1% dos doentes tratados com Tecfidera (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Gastrointestinal

A incidência de efeitos gastrointestinais (ex.: diarreia [14% *versus* 10%], náuseas [12% *versus* 9%], dor abdominal superior [10% *versus* 6%], dor abdominal [9% *versus* 4%], vômitos [8% *versus* 5%] e dispepsia [5% *versus* 3%]) foi superior nos doentes tratados com Tecfidera em comparação com o placebo, respetivamente. Os efeitos gastrointestinais tendem a ter início numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e, em doentes que sofreram efeitos gastrointestinais, estes efeitos podem continuar a verificar-se, de forma intermitente, durante o tratamento com Tecfidera. Na maioria dos doentes que sofreram efeitos gastrointestinais, estes foram de gravidade ligeira ou moderada. Quatro por cento (4%) dos doentes tratados com Tecfidera descontinuaram devido a efeitos gastrointestinais. A incidência de efeitos gastrointestinais graves, incluindo gastroenterite e gastrite, foi observada em 1% dos doentes tratados com Tecfidera (ver secção 4.2).

Função hepática

Com base em dados de estudos controlados com placebo, a maioria dos doentes com aumentos apresentava valores de transaminases hepáticas que eram <3 vezes o limite superior do normal (LSN). A superior incidência de aumentos das transaminases hepáticas em doentes tratados com Tecfidera em comparação com o placebo foi observada principalmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Foram observados aumentos da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase ≥ 3 vezes o LSN em 5% e 2% dos doentes tratados com placebo e 6% e 2% dos doentes tratados com Tecfidera, respetivamente. As descontinuações devido ao aumento de transaminases hepáticas foram <1% e semelhantes entre os doentes tratados com Tecfidera e placebo. Não se observaram elevações das transaminases ≥ 3 vezes o LSN com elevações concomitantes da bilirrubina total > 2 vezes o LSN, em estudos controlados com placebo.

Foi notificado um aumento das enzimas hepáticas e casos de lesão hepática induzida pelo fármaco (elevações das transaminases ≥ 3 vezes o LSN com elevações concomitantes da bilirrubina total > 2 vezes o LSN) na experiência pós-comercialização, após a administração de Tecfidera, os quais se resolveram com a descontinuação do tratamento.

Infeções

Foram notificados casos de infeções por herpes zóster com a utilização de Tecfidera. Num estudo de extensão a longo prazo a decorrer, no qual 1736 doentes com EM foram tratados com Tecfidera, aproximadamente 5% experienciaram um ou mais eventos de herpes zóster, na sua maioria de gravidade ligeira a moderada. A maioria dos indivíduos, incluindo aqueles que sofreram uma infeção grave por herpes zóster, tinham contagens linfocitárias acima do limite inferior do normal. A linfopenia de graus 2 e 3 prevaleceu em indivíduos com linfocitopenia concomitante. No contexto de pós-comercialização, a maioria dos casos de infeção por herpes zóster não foram graves e foram

resolvidos com tratamento. Os dados disponíveis sobre a contagem linfocitária absoluta em doentes com infecção por herpes zóster no contexto de pós-comercialização são limitados. No entanto, quando reportados, a maioria dos doentes apresentava linfopenia de grau 2 ($<0,8 \times 10^9/L$ a $0,5 \times 10^9/L$) ou grau 3 ($<0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$) (ver secção 4.4).

Linfopenia

Nos estudos controlados por placebo, a maioria dos doentes (>98%) apresentou contagens linfocitárias normais antes do início do tratamento. Após o início do tratamento com Tecfidera, a média de contagens linfocitárias diminuiu durante o primeiro ano atingindo posteriormente uma estabilização. Em média, as contagens linfocitárias decresceram em, aproximadamente, 30% do valor inicial. As contagens linfocitárias médias e medianas permaneceram dentro dos limites normais. Observaram-se contagens linfocitárias $<0,5 \times 10^9/L$ em <1% de doentes tratados com placebo e em 6% de doentes tratados com Tecfidera. Observou-se uma contagem linfocitária $<0,2 \times 10^9/L$ em 1 doente tratado com Tecfidera e em nenhum doente tratado com placebo.

Em estudos clínicos (controlados e não controlados), 9% dos doentes apresentaram contagens linfocitárias $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$ durante pelo menos seis meses; 2% dos doentes tiveram contagens linfocitárias $<0,5 \times 10^9/L$ durante pelo menos seis meses, e neste grupo a maioria das contagens linfocitárias permaneceram $<0,5 \times 10^9/L$ com terapêutica continuada.

Ocorreu LMP num contexto de linfopenia prolongada, moderada a grave (ver secção 4.4).

Alterações laboratoriais

Em estudos controlados por placebo, a medida de corpos cetónicos urinários (1+ ou superior) foi superior em doentes tratados com Tecfidera (45%) em comparação com placebo (10%). Não se observaram consequências clínicas indesejáveis nos ensaios clínicos.

Os níveis de 1,25-dihidroxivitamina D diminuiu em doentes tratados com Tecfidera em relação ao placebo (diminuição da percentagem média desde o nível basal aos 2 anos de 25% *versus* 15%, respetivamente) e os níveis da hormona da paratiroide (PTH) aumentaram em doentes tratados com Tecfidera em comparação com o placebo (aumento da média de percentagem desde o nível basal aos 2 anos de 29% *versus* 15%, respetivamente). Os valores médios para ambos os parâmetros mantiveram-se dentro do intervalo normal.

Observou-se um aumento transitório nas contagens médias de eosinófilos durante os primeiros 2 meses de terapêutica.

População pediátrica

A segurança de Tecfidera em doentes pediátricos com esclerose múltipla com idade inferior a 18 anos não foi ainda estabelecida. Num estudo aberto, não controlado, de pequenas dimensões, de 24 semanas, em doentes pediátricos com EMSR, com idades entre os 13 e os 17 anos (120 mg duas vezes por dia, durante 7 dias, seguidos de 240 mg duas vezes por dia até ao final do tratamento; população de segurança, n=22), seguido por um estudo de extensão de 96 semanas (240 mg duas vezes ao dia; população de segurança, n=20), o perfil de segurança pareceu similar ao observado em doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com Tecfidera. Os sintomas descritos nestes casos foram consistentes com o perfil conhecido de reações adversas com Tecfidera. Não se conhecem intervenções terapêuticas que aumentam a eliminação de Tecfidera, nem se conhecem antídotos. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado tratamento sintomático de suporte de acordo com a indicação clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, código ATC: L04AX07

Mecanismo de ação

O mecanismo pelo qual o fumarato de dimetilo exerce os efeitos terapêuticos na esclerose múltipla não é totalmente conhecido. Os estudos pré-clínicos indicam que as respostas farmacodinâmicas do fumarato de dimetilo parecem ser mediadas principalmente pela ativação da via de transcrição do fator Nuclear (eritróide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2). O fumarato de dimetilo demonstrou regular positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2 em doentes (ex.: NAD(P)H desidrogenase, quinona 1; [NQO1]).

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no sistema imunológico

Em estudos pré-clínicos e clínicos, o fumarato de dimetilo demonstrou propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O fumarato de dimetilo e o fumarato de monometilo, o principal metabolito do fumarato de dimetilo, reduzem significativamente a ativação das células imunitárias e a subsequente libertação de citocinas pró-inflamatórias em resposta a estímulos inflamatórios em modelos pré-clínicos. Em estudos clínicos, em doentes com psoríase, o fumarato de dimetilo afetou os fenótipos de linfócitos através de uma regulação negativa de perfis de citocina pró-inflamatória (T_H1, T_H17), e induziu no sentido da produção anti-inflamatória (T_H2). O fumarato de dimetilo demonstrou atividade terapêutica em múltiplos modelos de lesão inflamatória e neuroinflamatória. Em estudos de Fase 3 em doentes com EM, após tratamento com Tecfidera, a média das contagens linfocitárias diminuiu em média, aproximadamente, 30% do seu valor basal ao longo do primeiro ano, apresentando uma estabilização subsequente.

Eficácia e segurança clínicas

Realizaram-se dois estudos controlados por placebo, aleatorizados, com dupla ocultação, com duração de 2 anos [Estudo 1 (DEFINE), com 1.234 participantes e Estudo 2 (CONFIRM), com 1.417 participantes] com doentes com esclerose múltipla do tipo surto-remissão (EMSR). Os doentes com formas progressivas de EM não foram incluídos nestes estudos. A eficácia (ver quadro abaixo) e segurança foram demonstradas em doentes com pontuações na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) que variaram entre 0 e 5 inclusive, que sofreram pelo menos 1 surto durante o ano anterior à aleatorização, ou que 6 semanas antes da aleatorização tiveram uma Ressonância Magnética (RM) ao cérebro que demonstrou, pelo menos, uma lesão intensificada por gadolínio (Gd+). O Estudo 2 incluiu um comparador de referência do acetato de glatirâmero avaliado em ocultação (ou seja, o médico/ investigador do estudo que avaliou a resposta ao tratamento do estudo foi sujeito a ocultação).

No Estudo 1, os doentes possuíam os seguintes os valores médios para as características basais: 39 anos de idade, 7,0 anos de duração da doença. Pontuação EDSS de 2,0. Além disso, 16% de doentes tinham uma pontuação EDSS > 3,5; 28% tinham > 2 surtos no ano anterior e 42% tinha recebido

anteriormente outros tratamentos aprovados para a EM. No coorte de RM, 36% dos doentes que entraram no estudo tinham lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ de 1,4).

No Estudo 2, os doentes possuíam os seguintes valores médios para as características basais: 37 anos de idade, 6,0 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,5. Além disso, 17% de doentes tinham uma pontuação EDSS > 3,5; 32% tinham ≥ 2 surtos no ano anterior e 30% tinham recebido anteriormente outros tratamentos aprovados para a EM. No coorte de RM, 45% dos doentes que entraram no estudo tinham lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ de 2,4).

Em comparação com placebo, os doentes tratados com Tecfidera tiveram uma redução clinicamente importante e estatisticamente significativa: no parâmetro de avaliação primário do Estudo 1, na proporção de doentes com surtos aos 2 anos; e no parâmetro de avaliação primário do Estudo 2, com uma taxa de surtos anualizada aos 2 anos.

A taxa anualizada de surtos para o acetato de glatirâmero e para o placebo foi de 0,286 e 0,401, respetivamente, no Estudo 2, correspondendo a uma redução de 29% ($p=0,013$), que é consistente com a informação de prescrição aprovada.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg duas vezes ao dia	Placebo	Tecfidera 240 mg duas vezes ao dia	Acetato de glatirâmero
Parâmetros de avaliação clínica^a					
N. doentes	408	410	363	359	350
Taxa anualizada de surtos	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Taxa (95% IC)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporção de surtos	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risco Relativo (95% IC)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade às 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Risco Relativo (95% IC)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade às 24 semanas	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risco relativo (95% IC)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Parâmetros de avaliação da RM^b					
N. doentes	165	152	144	147	161
Número médio (mediana) de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas ao longo de 2 anos	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Taxa média de lesão (95% IC)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Número médio (mediana) de lesões Gd aos 2 anos	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg duas vezes ao dia	Placebo	Tecfidera 240 mg duas vezes ao dia	Acetato de glatirâmero
Razão de probabilidade (95% IC)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Número médio (mediana) de lesões T1 novas hipotensas ao longo de 2 anos	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Taxa média de lesão (95% IC)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aTodas as análises dos parâmetros de avaliação clínica foram com intenção de tratar; ^b para a Análise de RM foi utilizado um coorte de RM

*valor de P < 0,05; **valor de P < 0,01; ***valor de P < 0,0001; #não estatisticamente significativo

Eficácia em doentes com doença muito ativa:

Observou-se um efeito de tratamento consistente sobre os surtos num subgrupo de doentes com uma doença muito ativa, embora o efeito sobre o tempo para a progressão sustentada da incapacidade aos 3 meses não tenha sido claramente estabelecido. Devido à conceção dos estudos, a doença muito ativa foi definida da seguinte forma:

- Doentes com 2 ou mais surtos num ano, e com uma ou mais lesões intensificadas por Gd na RM cerebral (n=42 no DEFINE; n=51 no CONFIRM) ou,
- Doentes que não conseguiram responder a um ciclo de tratamento completo e adequado (pelo menos um ano de tratamento) de interferão beta, tendo tido, pelo menos, 1 surto no ano anterior enquanto em terapêutica, e, pelo menos, 9 lesões hipertensas T2 na RM ao crânio ou, pelo menos, uma lesão intensificada por Gd, ou doentes que tiveram uma taxa de surtos sem alterações ou aumentada no ano anterior quando comparado aos 2 anos anteriores (n=177 no DEFINE; n=141 no CONFIRM).

População pediátrica

Tecfidera foi avaliado num estudo aberto, prospetivo, não controlado, em 22 doentes pediátricos com EMSR, com idades entre os 13 e os 17 anos (4 doentes com idades ≤14 anos). Os doentes receberam Tecfidera 120 mg duas vezes por dia, durante 7 dias, seguidos de 240 mg duas vezes por dia, durante 24 semanas. O número mediano de lesões hiperintensas em T2, novas ou recentemente aumentadas, passou de 2 no período de avaliação de 8 semanas anterior ao tratamento para 0 nas últimas 8 semanas do período de tratamento (alteração mediana -2, n=16). Subsequentemente, os doentes entraram num estudo de extensão durante mais 96 semanas. De entre os 10 doentes com dados de RM entre as semanas 64 e 72 do estudo de extensão, a mediana do número de indivíduos com novas lesões em T2 hiperintensas ou recentemente aumentadas foi 0 (variação de 0,2). Durante todo o período de tratamento (120 semanas), a TAS foi de 0,2, representando uma redução relativa de 84,5% nos surtos (n=20; IC 95% [66,8; 92,8], p<0,0001), quando comparada com o ano anterior ao início do tratamento. Estes dados devem ser considerados com precaução relativamente às limitações do desenho do estudo (ausência de braço de controlo, comparação pré-dose *versus* pós-dose) (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fumarato de dimetilo administrado por via oral sofre uma rápida hidrólise pré-sistémica através das esterasas e é convertido no seu metabolito principal, o fumarato de monometilo, que também é ativo. O fumarato de dimetilo não é quantificável no plasma após administração oral de Tecfidera. Portanto, todas as análises farmacocinéticas relacionadas com o fumarato de dimetilo foram realizadas com concentrações plasmáticas de fumarato de monometilo. Os dados farmacocinéticos foram obtidos em doentes com esclerose múltipla e em voluntários saudáveis.

Absorção

O T_{max} do fumarato de monometilo é de 2 a 2,5 horas. Como as cápsulas rígidas gastrorresistentes de Tecfidera contêm microcomprimidos que estão protegidos por um revestimento entérico, a absorção não começa até que estes deixem o estômago (geralmente em menos de 1 hora). Após uma administração de 240 mg, duas vezes ao dia, com alimentos, o pico médio (C_{max}) foi de 1,72 mg/L e a exposição global da área sob a curva (AUC) foi de 8,02 h.mg/L em doentes com esclerose múltipla. De um modo geral, a C_{max} e a AUC aumentaram aproximadamente em proporção com a dose dentro do intervalo de doses estudado (120 mg a 360 mg). Em estudos com voluntários saudáveis, administraram-se duas doses de 240 mg com 4 horas de intervalo, como parte de um regime posológico de três vezes ao dia. Isto resultou numa acumulação mínima de exposição, produzindo um aumento da mediana da C_{max} de 12% comparado com o regime posológico de duas vezes ao dia (1,72 mg/L para duas vezes ao dia comparado com 1,93 mg/L para três vezes ao dia) sem implicações ao nível da segurança.

Os alimentos não têm um efeito clínico significativo na exposição ao fumarato de dimetilo. No entanto, Tecfidera deve ser tomado com alimentos devido a maior tolerabilidade no que respeita a rubor e efeitos adversos gastrointestinais (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume aparente de distribuição após a administração oral de 240 mg de fumarato de dimetilo varia entre 60 L e 90 L. A ligação às proteínas plasmáticas humanas pelo fumarato de monometilo varia geralmente entre 27% e 40%.

Biotransformação

Em seres humanos, o fumarato de dimetilo é extensamente metabolizado com menos de 0,1% da dose excretada como fumarato de dimetilo inalterado na urina. É inicialmente metabolizado por esterases, que se encontram presentes no trato gastrointestinal, sangue e tecidos, antes de atingir a circulação sistémica. Ocorre metabolização adicional através do ciclo de ácido tricarboxílico, sem envolvimento do sistema do citocromo P450 (CYP). Um estudo de dose única de 240 mg de ^{14}C -fumarato de dimetilo identificou a glicose como o metabolito predominante no plasma humano. Outros metabolitos circulantes incluíram ácido fumárico, ácido cítrico e o fumarato de monometilo. O metabolismo descendente do ácido fumárico ocorre através do ciclo de ácido tricarboxílico, com exalação de CO_2 atuando como principal via de eliminação.

Eliminação

A exalação de CO_2 é a principal via de eliminação do fumarato de dimetilo, sendo responsável por 60% da dose. A eliminação renal e fecal constituem vias secundárias de eliminação, sendo responsáveis por 15,5% e 0,9% da dose respetivamente.

A semivida terminal do fumarato de monometilo é curta (aproximadamente 1 hora) e, na maioria dos indivíduos, não se observa a presença de fumarato de monometilo circulante às 24 horas. A acumulação do fármaco inalterado ou do fumarato de monometilo não ocorre com doses múltiplas de fumarato de dimetilo em regime terapêutico.

Linearidade

A exposição do fumarato de dimetilo aumenta de uma forma aproximadamente proporcional à dose com doses únicas e múltiplas dentro do intervalo de dose estudado de 120 mg a 360 mg.

Farmacocinética em grupos de doentes especiais

Com base na Análise de Variância (ANOVA), o peso corporal é a principal covariável de exposição (por C_{\max} e AUC) em doentes com EMSR, mas não afetou as medidas de segurança e eficácia avaliadas nos estudos clínicos.

O género e idade não tiveram um impacto clinicamente significativo na farmacocinética do fumarato de dimetilo. A farmacocinética em doentes com idade igual ou superior a 65 anos não foi estudada.

População pediátrica

O perfil farmacocinético de 240 mg de fumarato de dimetilo, duas vezes por dia, foi avaliado num estudo aberto, não controlado, de pequenas dimensões, em doentes com EMSR, com idades entre os 13 e os 17 anos ($n=21$). A farmacocinética de Tecfidera nestes doentes adolescentes foi consistente com a que foi anteriormente observada em doentes adultos (C_{\max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/L; AUC_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/L, o que corresponde a uma AUC diária global de 7,24 h.mg/L).

Compromisso renal

Como a via renal é a via de eliminação secundária do fumarato de dimetilo, sendo responsável por menos de 16% da dose administrada, a avaliação da farmacocinética em indivíduos com compromisso renal não foi realizada.

Afeção hepática

Como o fumarato de dimetilo e o fumarato de monometilo são metabolizados pelas estearases, sem o envolvimento do sistema CYP450, a avaliação da farmacocinética em indivíduos com afeção hepática não foi realizada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas descritas nas secções abaixo de Toxicologia e Toxicidade reprodutiva não foram observadas em estudos clínicos, mas foram observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica.

Mutagénese

Foram observados resultados negativos com fumarato de dimetilo e fumarato de monometilo numa bateria de ensaios *in vitro* (Ames, alteração cromossómica em células de mamíferos). Foram observados resultados negativos com fumarato de dimetilo no ensaio do micronúcleo *in vivo* no rato.

Carcinogénese

Os estudos de carcinogenicidade do fumarato de dimetilo foram realizados por um período até 2 anos em ratinhos e em ratos. O fumarato de dimetilo foi administrado oralmente em doses de 25, 75, 200 e 400 mg/kg/dia em ratinhos, e em doses de 25, 50, 100 e 150 mg/kg/dia em ratos. Em ratinhos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 75 mg/kg/dia, numa exposição equivalente (AUC) à dose recomendada nos humanos. Em ratos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 100 mg/kg/dia, numa exposição aproximadamente 2 vezes superior à da dose recomendada nos humanos. Desconhece-se a relevância destes resultados para o risco humano.

A incidência do papiloma de células escamosas e o carcinoma não glandular do estômago (rúmen) aumentou numa exposição equivalente à da dose recomendada nos humanos em ratinhos e numa exposição abaixo da dose recomendada nos humanos em ratos (com base na AUC). O rúmen em roedores não tem um equivalente humano.

Toxicologia

Foram realizados estudos não clínicos em roedores, coelhos e macacos com uma suspensão de fumarato de dimetilo (fumarato de dimetilo em 0,8% de hidroxipropilmetilcelulose) administrada por tubo oral. O estudo crônico no cão foi realizado com uma administração oral da cápsula de fumarato de dimetilo.

Foram observadas alterações renais após administração oral repetida de fumarato de dimetilo em ratinhos, ratos, cães e macacos. A regeneração epitelial dos túbulos renais, sugestiva de lesão, foi observada em todas as espécies. Observou-se hiperplasia tubular renal em ratos com um regime posológico para toda a vida (estudo de 2 anos). Em cães que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetilo durante 11 meses, a margem calculada para a atrofia cortical observada foi 3 vezes superior à dose recomendada com base na AUC. Em macacos que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetilo durante 12 meses, observou-se necrose de célula única numa dose 2 vezes superior à recomendada com base na AUC. Foram observadas fibrose intersticial e atrofia cortical numa dose 6 vezes superior à recomendada com base na AUC. A relevância destes resultados para os humanos não é conhecida.

Nos testes, foi observada degeneração do epitélio seminífero em ratos e cães. Os resultados foram observados com aproximadamente a dose recomendada em ratos e 3 vezes a dose recomendada em cães (com base na AUC). Desconhece-se a relevância destes resultados para os humanos.

Os resultados relativos ao rúmen de ratinhos e ratos consistiram em hiperplasia e hiperqueratose do epitélio escamoso; inflamação; e papiloma e carcinoma das células escamosas nos estudos de 3 meses ou de maior duração. O rúmen de ratinhos e ratos não tem um equivalente humano.

Toxicidade reprodutiva

A administração oral de fumarato de dimetilo em ratos de sexo masculino com 75, 250 e 375 mg/kg/dia antes e durante o acasalamento não teve quaisquer efeitos sobre a fertilidade masculina até à dose testada mais elevada (pelo menos 2 vezes a dose recomendada com base na AUC). A administração oral do fumarato de dimetilo em ratos do sexo feminino com 25, 100 e 250 mg/kg/dia antes e durante o acasalamento, e continuando até ao Dia 7 da gestação, induziu a redução do número de estádios do ciclo estral durante 14 dias e aumentou o número de animais com diestro prolongado nas doses testadas mais elevadas (11 vezes a dose recomendada com base na AUC). Contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade ou o número de fetos viáveis produzidos.

Demonstrou-se que o fumarato de dimetilo atravessa a membrana placentária atingindo o sangue fetal nos ratos e coelhos, com proporções de concentrações plasmáticas no feto e maternas de 0,48 a 0,64 e 0,1 respetivamente. Não se observaram malformações em qualquer dose de fumarato de dimetilo em ratos ou coelhos. A administração de doses orais de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetilo em ratos fêmea grávidas, durante o período de organogénese, resultou em efeitos adversos maternos com 4 vezes a dose recomendada com base na AUC, e em baixo peso fetal e em atraso da ossificação (metatarsos e falanges dos membros posteriores) com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. O peso fetal baixo e o atraso na ossificação foram considerados secundários à toxicidade materna (peso corporal e consumo alimentar reduzido).

A administração oral de 25, 75 e 150 mg/kg/dia de fumarato de dimetilo em coelhos fêmea grávidas durante a organogénese não tiveram qualquer efeito sobre o desenvolvimento embrionário e resultaram numa diminuição do peso corporal materno com 7 vezes a dose recomendada e no aumento de aborto com 16 vezes a dose recomendada com base na AUC.

A administração oral de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetilo em ratos durante a gravidez e aleitamento resultaram numa diminuição dos pesos corporais das crias F1, e em atrasos na maturação sexual em machos F1 com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. Não ocorreram efeitos sobre a fertilidade nas crias F1. O menor peso corporal das crias foi considerado secundário à toxicidade materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula (microcomprimidos com revestimento entérico)

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Talco
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio
Citrato de trietilo
Ácido metacrílico – copolímero de metacrilato de metilo (1:1)
Ácido metacrílico – copolímero de metacrilato de etilo (1:1) com dispersão a 30%
Simeticone
Laurilsulfato de sódio
Polissorbato 80

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Azul brilhante FCF (E133)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta da cápsula (tinta preta)

Goma-laca
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar a temperaturas superiores a 30°C.
Manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cápsulas de 120 mg: 14 cápsulas em embalagens de blister de alumínio PVC/PE/PVDC-PVC.
Cápsulas de 240 mg: 56 ou 168 cápsulas em embalagens de blister de alumínio PVC/PE/PVDC-PVC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/837/001
EU/1/13/837/002
EU/1/13/837/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de Janeiro de 2014
Data da última renovação: 20 de Setembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tecfidera 120 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula gastrorresistente contém 120 mg de fumarato de dimetilo

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar a temperaturas superiores a 30°C
Manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/837/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tecfidera 120 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

CARTÃO DO BLISTER SELADO A CALOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecfidera 120 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OUTROS

Manhã
Noite
Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

Símbolo do Sol
Símbolo da Lua

14 cápsulas gastrorresistentes

Via oral

Cada cápsula contém 120 mg de fumarato de dimetilo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Manter fora da vista e do alcance das crianças

Não conservar a temperaturas superiores a 30°C

Manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecfidera 120 mg
fumarato de dimetilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tecfidera 240 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula gastrorresistente contém 240 mg de fumarato de dimetilo

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 cápsulas gastrorresistentes
168 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar a temperaturas superiores a 30°C
Manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/837/002
EU/1/13/837/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tecfidera 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

CARTÃO DO BLISTER SELADO A CALOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecfidera 240 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OUTROS

Manhã
Noite
Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

Símbolo do Sol
Símbolo da Lua

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecfidera 240 mg
fumarato de dimetilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tecfidera 120 mg cápsulas gastrorresistentes
Tecfidera 240 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4

O que contém este folheto:

1. O que é Tecfidera e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tecfidera
3. Como tomar Tecfidera
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tecfidera
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tecfidera e para que é utilizado

O que é Tecfidera

Tecfidera é um medicamento que contém a substância ativa **fumarato de dimetilo**.

Para que é utilizado Tecfidera

Tecfidera é usado para tratar a esclerose múltipla (EM) do tipo surto-remissão em doentes adultos

A EM é uma condição de longa duração que afeta o sistema nervoso central (SNC), incluindo o cérebro e a medula espinal. A esclerose múltipla surto-remissão caracteriza-se por ataques repetidos (surto) de sintomas do sistema nervoso. Os sintomas variam de doente para doente mas, geralmente, incluem dificuldades em andar, perdas de equilíbrio e dificuldades visuais (p. ex. visão turva ou dupla). Estes sintomas podem desaparecer completamente quando o surto acaba, mas podem permanecer alguns problemas.

Como funciona Tecfidera

Tecfidera parece funcionar impedindo que o sistema de defesa do corpo danifique o cérebro e medula espinal. Isto pode ajudar a retardar o agravamento futuro da sua EM.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tecfidera

Não tome Tecfidera:

- se tem **alergia ao fumarato de dimetilo** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Tecfidera pode afetar as suas **contagens de glóbulos brancos**, os seus **rins e fígado**. Antes de começar a tomar Tecfidera, o seu médico vai fazer análises ao seu sangue para contar o número de glóbulos brancos e vai verificar se os seus rins e fígado estão a funcionar bem. O seu médico vai fazer estas análises de forma periódica durante o tratamento. Se o seu número de glóbulos brancos diminuir durante o tratamento, o seu médico pode considerar a interrupção do tratamento.

Fale com o seu médico antes de tomar Tecfidera se tiver:

- doença **renal** grave
- doença **hepática** grave
- uma doença do **estômago** ou **intestino**
- uma **infecção** grave (como pneumonia)

Herpes zóster (zona) pode ocorrer com o tratamento com Tecfidera. Em alguns casos, ocorreram complicações graves. **Deverá informar o seu médico** imediatamente se suspeitar que tem sintomas de zona.

Foi notificada uma doença renal rara mas grave (síndrome de Fanconi) relativamente a um medicamento que contém fumarato de dimetilo, em associação com outros ésteres do ácido fumárico, utilizado no tratamento da psoríase (uma doença de pele). Se verificar que está a urinar mais, tem mais sede e bebe mais do que o normal, os seus músculos parecem mais fracos, partiu um osso ou simplesmente tem mal-estar e dores, fale com o seu médico assim que possível, para que a situação possa ser avaliada mais aprofundadamente.

Crianças e adolescentes

Tecfidera não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes, porque a experiência na utilização de Tecfidera nesta população é limitada.

Outros medicamentos e Tecfidera

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em especial:

- medicamentos que contenham **ésteres do ácido fumárico** (fumaratos) usados para tratar a psoríase
- **medicamentos que afetem o sistema imunitário do corpo**, incluindo **outros medicamentos usados para tratar a EM**, tais como fingolimod, natalizumab, teriflunomida, alemtuzumab, ocrelizumab ou cladribina, ou outros normalmente usados nos tratamentos do cancro (rituximab ou mitoxantrona)
- **medicamentos que afetam os rins incluindo** alguns **antibióticos** (usados para tratar infeções), diuréticos, **certos tipos de analgésicos** (tais como ibuprofeno e outros anti-inflamatórios semelhantes e medicamentos comprados sem receita médica) e medicamentos que contenham **lítio**
- A toma de Tecfidera com certos tipos de **vacinas** (*vacinas vivas*) pode causar-lhe uma infeção e, portanto, deve ser evitada. O seu médico irá aconselhá-lo se deverá receber outros tipos de vacinas (vacinas não vivas).

Tecfidera com álcool

O consumo acima de uma pequena quantidade (mais de 50 ml) de bebidas alcoólicas fortes (mais de 30% de álcool de volume, como por exemplo, bebidas espirituosas) deve ser evitado dentro de uma hora após tomar Tecfidera, porque o álcool pode interagir com este medicamento. Isto pode levar a uma inflamação do estômago (gastrite), especialmente em pessoas que já tenham tendência para gastrite.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não use Tecfidera se estiver grávida a menos que tenha discutido isto com o seu médico.

Amamentação

Desconhece-se se a substância ativa de Tecfidera passa para o leite materno. Tecfidera não deve ser tomado durante a amamentação. O seu médico vai ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou parar de usar Tecfidera. Isto envolve ponderar o benefício de amamentar o seu bebé e o benefício do tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito de Tecfidera sobre a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas não é conhecido. Não se prevê que Tecfidera afete a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

3. Como tomar Tecfidera

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose inicial

120 mg, duas vezes ao dia.

Tome esta dose inicial durante os primeiros 7 dias, depois tome a dose habitual.

Dose habitual

240 mg, duas vezes ao dia.

Tecfidera é para utilização por via oral.

Engula cada cápsula inteira, com alguma água. Não divida, esmague, dissolva, chupe ou mastigue a cápsula porque isto pode aumentar alguns efeitos secundários.

Tome Tecfidera com alimentos – pode ajudar a reduzir alguns dos efeitos secundários muito frequentes (listados na secção 4).

Se tomar mais Tecfidera do que deveria

Se tomar demasiadas cápsulas, **fale imediatamente com o seu médico**. Pode sofrer efeitos secundários semelhantes aos descritos abaixo na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Tecfidera

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Pode tomar a dose em falta se deixar passar, pelo menos, 4 horas entre as doses. Caso contrário, espere até à próxima dose planeada.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos graves

Contagens linfocitárias moderadamente baixas a muito baixas – Contagens de linfócitos (um tipo de glóbulo branco) podem estar diminuídas durante um longo período de tempo. Ter uma contagem baixa de glóbulos brancos durante um longo período de tempo pode aumentar o seu risco de infeção, incluindo o risco de uma infeção rara do cérebro chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Os sintomas de LMP podem ser semelhantes a um surto de esclerose múltipla. Os sintomas podem incluir uma nova fraqueza ou agravamento de uma fraqueza de um lado do corpo; falta de destreza; alterações da visão, raciocínio ou memória; ou confusão ou alterações de personalidade a durarem vários dias.

→ **Informe o seu médico imediatamente se apresentar algum destes sintomas**

Reações alérgicas graves

A frequência das reações alérgicas graves não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis (desconhecida).

A vermelhidão na face ou no corpo (*rubor*) é um efeito secundário muito frequente. No entanto, se o rubor for acompanhado de uma erupção vermelha na pele ou urticária e se tiver algum destes sintomas:

- inchaço da face, lábios, boca ou língua (*angioedema*)
- respiração ruidosa, dificuldade em respirar ou falta de ar (*dispneia, hipoxia*)
- tonturas ou perda de consciência (*hipotensão*)

então tal poderá representar uma reação alérgica grave (*anafilaxia*)

→ **Pare de tomar Tecfidera e chame um médico imediatamente**

Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar *mais de 1 em 10* pessoas:

- vermelhidão na face ou corpo, sentir-se quente, com calores ou sensação de queimadura ou comichão (*rubor*)
- fezes soltas (*diarreia*)
- náuseas
- dor de estômago ou câibras no estômago

→ **Tomar o medicamento com alimentos poderá** ajudar a diminuir os efeitos secundários acima mencionados

Substâncias chamadas cetonas, que são produzidas naturalmente no corpo, aparecem muito frequentemente em testes de urina enquanto tomar Tecfidera.

Fale com o seu médico sobre como tratar estes efeitos secundários. O seu médico pode reduzir a sua dose. Não reduza a sua dose a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar *até 1 em 10 pessoas*:

- inflamação do revestimento dos intestinos (*gastroenterite*)
- sentir-se mal (*vómitos*)
- indigestão (*dispepsia*)
- inflamação do revestimento do estômago (*gastrite*)
- distúrbio gastrointestinal
- sensação de queimadura
- afrontamento, sensação de calor
- comichão na pele (*prurido*)
- erupção cutânea
- manchas na pele, de coloração rosa ou vermelha (*eritema*)

Efeitos secundários que podem aparecer nas suas análises ao sangue ou urina

- níveis baixos de glóbulos brancos (*linfopenia, leucopenia*) no sangue. A redução dos glóbulos brancos pode significar que o seu corpo tem menos capacidade de combater uma infeção. Se tiver uma infeção grave (como pneumonia), fale imediatamente com o seu médico.
- proteínas (*albumina*) na urina
- aumento nos níveis de enzimas hepáticas (*ALT, AST*) no sangue

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar *até 1 em cada 100 pessoas*:

- reações alérgicas (*hipersensibilidade*)
- redução das plaquetas sanguíneas

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- inflamação do fígado e aumento dos níveis das enzimas hepáticas (*ALT ou AST em combinação com a bilirrubina*)
- herpes zóster (zona) com sintomas como vesículas, ardor, comichão ou dor na pele, tipicamente num dos lados da parte superior do corpo ou do rosto, e outros sintomas, como febre e fraqueza nas fases iniciais da infeção, seguidos de dormência, comichão ou manchas vermelhas com dor grave

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tecfidera

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após “EXP”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar a temperaturas superiores a 30°C.

Manter os blisters na embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tecfidera

A substância ativa é o fumarato de dimetilo.

Tecfidera 120 mg: Cada cápsula contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

Tecfidera 240 mg: Cada cápsula contém 240 mg de fumarato de dimetilo.

Os outros ingredientes são celulose microcristalina, croscarmellose de sódio, talco, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, citrato de trietilo, ácido metacrílico – copolímero de metacrilato de metilo (1:1), ácido metacrílico – copolímero de acrilato de etilo (1:1) em dispersão a 30%, simeticone, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, gelatina, dióxido de titânio (E171), azul brilhante FCF (E133), óxido de ferro amarelo (E172), goma-laca, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Tecfidera e conteúdo da embalagem

As cápsulas gastrorresistentes de 120 mg de Tecfidera são verdes e brancas com a gravação 'BG-12 120 mg' e estão disponíveis em embalagens de 14 cápsulas.

As cápsulas gastrorresistentes de 240 mg de Tecfidera são verdes com a gravação 'BG-12 240 mg' e estão disponíveis em embalagens de 56 ou 168 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

Fabricante

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765740

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para fumarato de dimetilo (esclerose múltipla), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Não existiu nenhum caso de notificação explícita de síndrome de Fanconi na indicação de Esclerose Múltipla (EM); no entanto, foi reportado na literatura que doentes do sexo feminino com psoríase em tratamento de longa duração com ésteres do ácido fumárico parecem estar particularmente em risco. A experiência limitada a longo prazo com Tecfidera pode contribuir para a fraca evidência relativamente à potencial associação do fumarato de dimetilo com a síndrome de Fanconi na indicação de EM. Dado que o diagnóstico precoce da síndrome de Fanconi e a descontinuação do fármaco com potencial causalidade, por exemplo, o fumarato de dimetilo, são passos importantes para prevenir o aparecimento de compromisso renal e de osteomalácia, o PRAC recomenda a inclusão de uma advertência na secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) para que os médicos tenham conhecimento do potencial risco de síndrome de Fanconi, incluindo a descrição dos sintomas correspondentes. O Folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao fumarato de dimetilo (esclerose múltipla), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) fumarato de dimetilo (esclerose múltipla) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.