

TECFIDERA 120 mg e 240 mg, cápsulas gastroresistentes **Composição Qualitativa e Quantitativa** Cada cápsula gastroresistente contém 120 mg/240 mg de fumarato de dimetilo. **Forma Farmacêutica** Cápsula gastroresistente. Tecfidera 120 mg cápsulas gastroresistentes: Cápsulas gastroresistentes verdes e brancas, de tamanho 0, com a gravação “BG-12 120 mg”, contendo microcomprimidos. Tecfidera 240 mg cápsulas gastroresistentes: Cápsulas gastroresistentes verdes, de tamanho 0, com a gravação “BG-12 240 mg”, contendo microcomprimidos. **Indicações terapêuticas** Tecfidera é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos, com idade igual ou superior a 13 anos, com esclerose múltipla do tipo surto-remissão (EMSR). **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 recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia. 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 administrado com alimentos. Para os doentes que possam sofrer reações adversas gastrointestinais ou de rubor, a toma de Tecfidera com alimentos pode melhorar a tolerabilidade. **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. 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. É necessária precaução no tratamento de doentes com compromisso renal ou afeção hepática graves **População pediátrica:** A posologia é a mesma em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 13 anos. Os dados disponíveis em crianças com idades entre 10 e 12 anos são limitados. A segurança e eficácia de Tecfidera em crianças com idade inferior a 10 anos não foram ainda estabelecidas. Não existe uma 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. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Suspeita ou confirmação de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). **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. 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 uma 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. 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. 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. Tecfidera não deve ser iniciado em doentes com linfopenia grave (contagem de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$). Após o início da terapêutica, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo contagem linfocitária, a cada 3 meses. É recomendada uma maior vigilância devido a um risco acrescido de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) em doentes com linfopenia, sendo que: Tecfidera deve ser descontinuado em doentes com linfopenia grave prolongada (contagem de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$) que persiste durante mais de 6 meses, devido a um risco acrescido de LMP; Em doentes com reduções moderadas regulares de contagem de linfócitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $<0,8 \times 10^9/L$ durante mais de 6 meses, a relação benefício-risco do tratamento com Tecfidera deve ser reavaliada; Em doentes com contagem de linfócitos abaixo do limite inferior do normal (LIN), conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local, é recomendada a monitorização regular da contagem absoluta de linfócitos. Deverão ser considerados fatores adicionais que possam aumentar ainda mais o risco individual de 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 descontinuação do tratamento devem ser baseadas em critérios clínicos. **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)** Foi notificada LMP em doentes tratados com Tecfidera. A LMP é uma infeção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Ocorreram casos de LMP com fumarato de dimetilo e outros medicamentos contendo fumaratos em contexto de linfopenia (contagem de linfócitos abaixo do LIN). A linfopenia prolongada, moderada a grave, parece aumentar o risco de LMP com Tecfidera, embora o risco não possa ser excluído em doentes com linfopenia ligeira. Os fatores adicionais que podem contribuir para um maior risco de LMP num quadro de linfopenia são: duração da terapêutica com Tecfidera. Ocorreram casos de LMP após cerca de 1 a 5 anos de tratamento, embora a relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida; diminuições profundas na contagem de células T CD4+ e, particularmente, na contagem de células T CD8+, as quais são importantes para a defesa imunológica, e; terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora anterior. Os médicos deverão avaliar os seus doentes para determinar se os sintomas são indicadores de disfunção neurológica e, em caso afirmativo, deverão analisar se esses sintomas são típicos de EM ou possivelmente sugestivos de LMP. Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, deve descontinuar-se Tecfidera e é necessário efetuar avaliações de diagnóstico apropriadas, incluindo a determinação do DNA do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) através do método quantitativo de reação em cadeia da polimerase (PCR). 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. Os médicos deverão estar particularmente atentos a sintomas sugestivos de LMP que o doente possa não identificar. Os doentes também deverão ser aconselhados a informar o seu parceiro ou cuidadores acerca do seu tratamento, uma vez que estes podem identificar sintomas dos quais o doente não se tenha apercebido. A LMP apenas pode ocorrer na presença de uma infeção por JCV. Deve considerar-se que a influência de linfopenia sobre a precisão do teste de anticorpos anti-JCV no soro não foi estudada em doentes tratados com fumarato de dimetilo. Deve ainda ter-se em atenção que um teste negativo para anticorpos anti-JCV (na presença de contagens linfocitárias normais) não exclui a possibilidade de uma infeção JCV no futuro. Se um doente desenvolver LMP, Tecfidera deve ser permanentemente descontinuado. **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. É possível que uma terapêutica imunossupressora anterior contribua para o desenvolvimento de LMP em doentes tratados com fumarato de dimetilo. Ocorreram casos de LMP em doentes que foram anteriormente tratados com natalizumab, para o qual a LMP é um risco estabelecido. Os médicos deverão ter conhecimento de que os

casos de LMP que ocorrem no seguimento da recente descontinuação de natalizumab podem não ter linfopenia. Além disso, a maioria dos casos de LMP confirmados com Tecfidera ocorreu em doentes anteriormente tratados com imunomoduladores. 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. 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. 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. 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. 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. 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, 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 de incidência de infeções graves em doentes com contagens linfocitárias $<0,8 \times 10^9/L$ ou $<0,5 \times 10^9/L$. 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. 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. Início do tratamento O tratamento com Tecfidera deve ser iniciado gradualmente para reduzir a ocorrência de rubor e de reações adversas gastrointestinais. 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. População pediátrica O perfil de segurança em doentes pediátricos é qualitativamente semelhante quando comparado com o dos adultos e, deste modo, as advertências e precauções também se aplicam aos doentes pediátricos. A segurança a longo prazo de Tecfidera na população pediátrica não foi ainda estabelecida. **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 peguilado 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 peguilado. 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 esterasas antes de atingir a circulação sistémica e verifica-se metabolismo adicional através do ciclo de ácido tricarbóxico, 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 glatirâmero, foram testados clinicamente quanto a interações potenciais com fumarato de dimetilo e não alteraram o perfil farmacocinético de fumarato de dimetilo. 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 peguilado 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 peguilado. Não existem dados clínicos

sobre a eficácia e segurança de vacinas vivas atenuadas em doentes que estejam a tomar Tecfidera. 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) em doentes a tomar Tecfidera. 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 ao contraceptivo oral. 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. **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 2 513 doentes receberam Tecfidera por períodos até 12 anos com uma exposição total equivalente a 11 318 pessoas-ano. Um total de 1 169 doentes receberam, pelo menos, 5 anos de tratamento com Tecfidera e 426 doentes receberam, pelo menos, 10 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 provenientes de estudos clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas estão apresentadas abaixo. As reações adversas são apresentadas de acordo com os termos MedDRA das Classes de sistemas 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 ($\geq 1/100$) - Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) - Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) - Muito raros ($< 1/10.000$) - Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) **Lista de reações adversas. Infecções e infestações:** Frequentes: Gastroenterite. Desconhecido: Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e Herpes zóster *Doenças do sangue e do sistema linfático:* Frequentes: Linfopenia e Leucopenia. Pouco frequentes: Trombocitopenia. *Doenças do sistema imunitário:* Pouco frequentes: Hipersensibilidade. Desconhecido: Anafilaxia; Dispneia; Hipoxia; Hipotensão; Angioedema. *Doenças do sistema nervoso:* Frequentes: Sensação de queimadura. *Vasculopatias:* Muito frequentes: Rubor. Frequentes: Afrontamento. *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:* Desconhecido: Rinorreia. *Doenças gastrointestinais:* Muito frequentes: Diarreia; Náusea; Dor abdominal superior; Dor abdominal. Frequentes: Vômitos; Dispepsia; Gastrite; Disfunção gastrointestinal. *Afeções hepatobiliares:* Frequentes: Aumento da aspartato aminotransferase; Aumento da alanina aminotransferase. Desconhecido: Lesão hepática induzida pelo fármaco (reação adversa que surgiu apenas durante a experiência pós-comercialização). *Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneo:* Frequentes: Prurido; Erupção cutânea; Eritema; Alopecia. *Doenças renais e urinárias:* Frequentes: Proteinúria. *Perturbações gerais e alterações no local de administração:* Frequentes: Sensação de calor. *Exames complementares de diagnóstico:* Muito frequentes: Medição de corpos cetónicos na urina. Frequentes: Presença de albumina na urina; Diminuição da contagem de glóbulos brancos. **Descrição de reações adversas selecionadas** **Rubor** Nos estudos controlados por placebo, a incidência de rubor (34% versus 4%) e de afrontamentos (7% versus 3%) 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. **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. **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 ou 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. **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 $< 1\%$ dos doentes tratados com placebo e em 6% dos 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. Nos estudos clínicos (controlados e não controlados), 41% dos doentes tratados com Tecfidera tiveram linfopenia (definido nestes estudos como $< 0,91 \times 10^9/L$). Foi observada linfopenia ligeira (contagem $\geq 0,8 \times 10^9/L$ e $< 0,91 \times 10^9/L$) em 28% dos doentes; foi observada linfopenia moderada (contagem $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $< 0,8 \times 10^9/L$) que persistiu durante pelo menos seis meses em 11% dos doentes; foi observada linfopenia grave (contagem $< 0,5 \times 10^9/L$) que persistiu durante pelo menos seis meses em 2% dos doentes. No grupo com linfopenia grave, a maioria das contagens de linfócitos permaneceu $< 0,5 \times 10^9/L$ com terapêutica continuada. Além disso, num estudo de pós-comercialização, prospetivo, não controlado, na semana 48 de tratamento com Tecfidera (n=185), as células T CD4+ diminuíram de forma moderada (contagem $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $< 0,4 \times 10^9/L$) ou grave ($< 0,2 \times 10^9/L$) em até 37% ou 6% dos doentes, respetivamente, enquanto as células T CD8+ diminuíram mais frequentemente em até 59% dos doentes com contagens $< 0,2 \times 10^9/L$ e em 25% dos doentes com contagens $< 0,1 \times 10^9/L$. Em estudos clínicos controlados e não controlados, os doentes que descontinuaram a terapêutica com Tecfidera com contagens linfocitárias inferiores ao limite inferior do normal (LIN) foram monitorizados quanto à recuperação da contagem de linfócitos para o LIN. **Infecções, incluindo LMP e infeções oportunistas** Foram notificados casos de infeções com vírus John-Cunningham (JCV) que provocaram Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) com Tecfidera. A LMP pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Num dos ensaios

clínicos, um doente que estava a ser tratado com Tecfidera desenvolveu LMP associada a linfopenia prolongada grave (contagem de linfócitos predominantemente $< 0,5 \times 10^9/L$ durante 3,5 anos), com um resultado fatal. No contexto de pós-comercialização, também ocorreu LMP na presença de linfopenia ligeira e moderada ($> 0,5 \times 10^9/L$ a $<LIN$, conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local). Em vários casos de LMP com determinação de subconjuntos de células T no momento do diagnóstico de LMP, as contagens de células T CD8+ diminuíram para $< 0,1 \times 10^9/L$, enquanto que as reduções nas contagens de células T CD4+ foram variáveis (variando entre $< 0,05 \times 10^9/L$ a $0,5 \times 10^9/L$) e estavam mais correlacionadas com a gravidade global da linfopenia ($< 0,5 \times 10^9/L$ a $<LIN$). Consequentemente, a taxa de CD4+/CD8+ aumentou nestes doentes. A linfopenia prolongada, moderada a grave, parece aumentar o risco de LMP com Tecfidera, embora também tenha ocorrido LMP em doentes com linfopenia ligeira. Além disso, a maioria dos casos de LMP no contexto de pós-comercialização ocorreu em doentes >50 anos. Foram notificados casos de infeções por herpes zóster com a utilização de Tecfidera. Num estudo de extensão a longo prazo a decorrer, no qual 1 736 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. Na maioria dos indivíduos com contagem de linfócitos abaixo do LIN, a linfopenia foi classificada como moderada ou grave. 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 absoluta de linfócitos (CAL) em doentes com infeção por herpes zóster no contexto de pós-comercialização são limitados. No entanto, quando notificados, a maioria dos doentes apresentava linfopenia moderada ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $< 0,8 \times 10^9/L$) ou grave ($< 0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$). **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-dihidroxitamina 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** Num ensaio aberto, aleatorizado, com comparador ativo, de 96 semanas, em doentes pediátricos, com idades entre 10 e menos de 18 anos, com EMSR (120 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias, seguidos de 240 mg duas vezes ao dia durante o restante tratamento; população do estudo, n=78), o perfil de segurança em doentes pediátricos pareceu ser semelhante ao que foi anteriormente observado em doentes adultos. O desenho do ensaio clínico pediátrico diferiu dos ensaios clínicos controlados com placebo em adultos. Deste modo, não se pode excluir a contribuição do desenho do ensaio clínico para as diferenças numéricas nas reações adversas entre as populações pediátrica e adulta. Os seguintes acontecimentos adversos foram mais frequentemente notificados ($\geq 10\%$) na população pediátrica do que na população adulta: Foram notificadas cefaleias em 28% dos doentes tratados com Tecfidera versus em 36% dos doentes tratados com interferão beta-1a. Foram notificadas doenças gastrointestinais em 74% dos doentes tratados com Tecfidera versus em 31% dos doentes tratados com interferão beta-1a. Entre estas, a dor abdominal e os vômitos foram as mais frequentemente notificadas com Tecfidera. Foram notificadas doenças respiratórias, torácicas e do mediastino em 32% dos doentes tratados com Tecfidera versus em 11% dos doentes tratados com interferão beta-1a. Entre estas, a dor orofaríngea e a tosse foram as mais frequentemente notificadas com Tecfidera. Foi notificada dismenorrea em 17% das doentes tratadas com Tecfidera versus em 7% das doentes tratadas com interferão beta 1a. Num pequeno estudo aberto, não controlado, de 24 semanas, em doentes pediátricos, com idades entre os 13 e 17 anos, com EMSR (120 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias, seguidos de 240 mg duas vezes ao dia, durante o restante tratamento; população de segurança, n=22), seguido de um estudo de extensão de 96 semanas (240 mg duas vezes ao dia; população de segurança n=20), o perfil de segurança pareceu ser semelhante ao que foi observado em doentes adultos. Os dados disponíveis em crianças com idades entre os 10 e 12 anos são limitados. A segurança e eficácia de Tecfidera em crianças com idade inferior a 10 anos não foram ainda estabelecidas. **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 diretamente ao INFARMED, I.P. através do Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749-004 Lisboa Tel: +351 21 798 73 73 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt **TITULAR DA AIM** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Países Baixos **REPRESENTANTE LOCAL** Biogen Portugal, Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 05/2022 **Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular de autorização no mercado. RCM disponibilizado a pedido.**