

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes
Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes

Cada cápsula gastrorresistente contém 120 mg de fumarato de dimetilo

Fumarato de dimetilo Mylan 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

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes

Cápsulas gastrorresistentes azuis-esverdeadas e brancas com 21,7 mm de comprimento, com a gravação “Mylan” sobre “DF-120”, contendo *pellets* com revestimento entérico de cor branca a esbranquiçada.

Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastrorresistentes

Cápsulas gastrorresistentes azuis-esverdeadas com 21,7 mm de comprimento, com a gravação “Mylan” sobre “DF-240”, contendo *pellets* com revestimento entérico de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fumarato de dimetilo Mylan 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).

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.

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

Populações especiais

Idosos

Os estudos clínicos de fumarato de dimetilo 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 hepático

O fumarato de dimetilo 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 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. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A segurança e eficácia do fumarato de dimetilo em crianças com idade inferior a 10 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

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 *pellets* previne os efeitos irritativos no trato gastrointestinal.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Suspeita ou confirmação de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Análises sanguíneas/laboratoriais

Função renal

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.

Função hepática

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 ($\geq 2 \times$ LSN), em resultado do tratamento com fumarato de dimetilo. O tempo até ao seu aparecimento pode ser de dias, 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.

Linfócitos

Os doentes tratados com fumarato de dimetilo podem desenvolver linfopenia (ver secção 4.8). Antes de iniciar tratamento com fumarato de dimetilo, tem de 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. O fumarato de dimetilo não foi estudado em doentes com uma contagem baixa de linfócitos preexistente, pelo que é necessária precaução no tratamento destes doentes. O tratamento 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 LMP em doentes com linfopenia, sendo que:

- O tratamento 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.
- 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 fumarato de dimetilo 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 (ver subsecção sobre LMP abaixo).

As contagens linfocitárias devem ser monitorizadas até à recuperação (ver secção 5.1). Após a recuperação e na ausência de opções de tratamento alternativas, as decisões sobre se deve ou não recomeçar fumarato de dimetilo após a descontinuação do tratamento devem ser baseadas em critérios clínicos.

Imagem por ressonância magnética (IRM)

Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetilo, 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 fumarato de dimetilo (ver secção 4.8). 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 o 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 o fumarato de dimetilo, 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 o fumarato de dimetilo. 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 (ver secção 4.8), e
- terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora anterior (ver abaixo).

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 o fumarato de dimetilo 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 por JCV no futuro.

Se um doente desenvolver LMP, o fumarato de dimetilo tem de ser permanentemente descontinuado.

Tratamento prévio com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança de fumarato de dimetilo quando os doentes mudam de outras terapêuticas modificadoras da doença para o fumarato de dimetilo. É possível que uma terapêutica imunossupressora anterior contribua para o desenvolvimento de LMP em doentes tratados com fumarato de dimetilo.

Foram notificados 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 fumarato de dimetilo ocorreu em doentes anteriormente tratados com imunomoduladores.

Ao mudar os doentes de outra terapêutica modificadora da doença para o fumarato de dimetilo, a semivida e o modo de ação da outra terapêutica devem ser considerados para evitar um efeito imune aditivo ao mesmo tempo que se procura reduzir o risco de reativação de EM. É recomendada a realização de um hemograma completo antes de iniciar o fumarato de dimetilo e em intervalos regulares durante o tratamento (ver Análises sanguíneas/laboratoriais acima).

Compromisso renal ou hepático grave

O fumarato de dimetilo não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático grave, pelo que é necessária precaução nestes doentes (ver secção 4.2).

Doença gastrointestinal ativa e grave

O fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 2560 doentes tratados com fumarato de dimetilo tiveram sintomas graves de rubor que provavelmente eram reações de hipersensibilidade ou reações anafilactóides. Estas reações adversas 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/reação anafilactóide após a administração do fumarato de dimetilo no contexto de pós-comercialização (ver secção 4.8). 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 o fumarato de dimetilo 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 3 controlados por placebo, a incidência de infeções (60% vs. 58%) e de infeções graves (2% vs. 2%) foi similar em doentes tratados com fumarato de dimetilo ou placebo, respetivamente. Contudo, dadas as propriedades imunomoduladoras do fumarato de dimetilo (ver secção 5.1), se um doente desenvolver uma infeção grave, deve considerar-se a suspensão do tratamento com fumarato de dimetilo e devem reavaliar-se os benefícios e os riscos antes de se reiniciar a terapêutica. Os doentes que estejam a ser tratados com fumarato de dimetilo devem ser instruídos a comunicar os sintomas de infeções a um médico. Os doentes com infeções graves não devem iniciar o tratamento com fumarato de dimetilo 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 infecção oportunista, incluindo LMP, não pode ser excluído (ver secção 4.4, subsecção LMP).

Infeções por herpes zóster

Foram notificados casos de herpes zóster com fumarato de dimetilo (ver secção 4.8). A maioria dos casos eram não graves; no entanto, foram notificados casos graves, incluindo herpes zóster disseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infecção neurológica causada por herpes zóster, meningoencefalite causada por herpes zóster e meningomielite causada por herpes zóster. Estas reações adversas podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados 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. A suspensão do tratamento deve ser considerada em doentes com infeções graves até que a infecção esteja resolvida (ver secção 4.8).

Início do tratamento

O tratamento 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 com um 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, pode ocorrer osteomalacia hipofosfatémica com dor óssea não localizada, 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.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Terapêuticas antineoplásicas, imunossupressoras ou com corticosteroides

Fumarato de dimetilo não foi estudado em combinação com terapêuticas antineoplásicas 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 infecção.

Vacinas

Durante a terapêutica com fumarato de dimetilo, 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 EMSR, os doentes em tratamento com fumarato de dimetilo 240 mg, duas vezes por dia, durante pelo menos 6 meses (n = 38) ou interferão não peguulado 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 (antígeno de memória) e a uma vacina

meningocócica polissacárida conjugada do serogrupo C (neoantigénio), enquanto 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 fumarato de dimetilo. As vacinas vivas podem ter um maior risco de infeção clínica e não devem ser dadas a doentes tratados com fumarato de dimetilo exceto em casos excecionais, onde se considere que este risco potencial é superado pelo risco de o indivíduo não tomar a vacina.

Outros derivados do ácido fumárico

Durante o tratamento com fumarato de dimetilo, 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 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 (o metabolito primário do fumarato de dimetilo).

Efeitos de outras substâncias no 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.

A evidência de estudos em voluntários saudáveis sugere que é provável que o rubor associado ao fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo, administrados durante 4 dias e durante 4 semanas, respetivamente, não alterou o perfil farmacocinético do fumarato de dimetilo. Deve ter-se em consideração os potenciais riscos associados à terapêutica com ácido acetilsalicílico antes da coadministração com fumarato de dimetilo em doentes com EMSR. A utilização contínua a longo prazo (> 4 semanas) de ácido acetilsalicílico não foi estudada (ver 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 fumarato de dimetilo (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 fumarato de dimetilo, uma vez que o álcool pode levar ao aumento da frequência de reações adversas gastrointestinais.

Efeitos do fumarato de dimetilo noutras substâncias

Os estudos de indução de CYP *in vitro* não demonstraram uma interação entre fumarato de dimetilo e os contraceptivos orais. Num estudo *in vivo*, a administração concomitante de fumarato de dimetilo 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

contracetivos orais contendo outros progestagénios; contudo, não é esperado um efeito de fumarato de dimetilo na sua exposição.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados sobre mulheres grávidas está disponível (entre 300-1000 outcomes de gravidez), com base em registos de gravidez e notificações espontâneas pós-comercialização. No registo de gravidez de fumarato de dimetilo, foram documentados 289 outcomes de gravidez recolhidos prospetivamente em doentes com EM que foram expostas ao fumarato de dimetilo. A duração mediana de exposição ao fumarato de dimetilo foi de 4,6 semanas de gestação com exposição limitada após a sexta semana de gestação (44 outcomes de gravidez). A exposição ao fumarato de dimetilo nesta fase precoce da gravidez indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal em comparação com a população em geral. O risco de uma exposição mais prolongada ao fumarato de dimetilo ou da exposição em fases mais tardias da gravidez é desconhecido.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de fumarato de dimetilo durante a gravidez. Fumarato de dimetilo 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 pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com fumarato de dimetilo tendo em conta 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 fumarato de dimetilo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram rubor (35%) e efeitos gastrointestinais (i.e. diarreia [14%], náuseas [12%], dor abdominal [10%], dor abdominal superior [10%]). 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 fumarato de dimetilo. As reações adversas notificadas com maior frequência que levaram à descontinuação do tratamento são rubor (3%) e efeitos gastrointestinais (4%).

Em estudos clínicos de fase 2 e 3, controlados por placebo e não controlados, um total de 2513 doentes receberam fumarato de dimetilo por períodos até 12 anos com uma exposição total equivalente a 11 318 pessoas-ano. Um total de 1169 doentes receberam, pelo menos, 5 anos de tratamento com fumarato de dimetilo e 426 doentes receberam, pelo menos, 10 anos de tratamento com fumarato de dimetilo. A experiência em ensaios clínicos não controlados é consistente com a experiência em ensaios clínicos controlados por placebo.

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas provenientes de estudos clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas estão apresentadas na tabela abaixo.

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 ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
- Muito raros ($< 1/10\ 000$)
- Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Infeções e infestações	Gastroenterite	Frequentes
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)	Desconhecida
	Herpes zóster	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia	Frequentes
	Leucopenia	Frequentes
	Trombocitopenia	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
	Anafilaxia	Desconhecida
	Dispneia	Desconhecida
	Hipoxia	Desconhecida
	Hipotensão	Desconhecida
	Angioedema	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Sensação de queimadura	Frequentes
Vasculopatias	Rubor	Muito frequentes
	Afrontamento	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinorreia	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Náuseas	Muito frequentes
	Dor abdominal superior	Muito frequentes
	Dor abdominal	Muito frequentes
	Vômitos	Frequentes
	Dispepsia	Frequentes
	Gastrite	Frequentes
	Disfunção gastrointestinal	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Afeções hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase	Frequentes
	Aumento da alanina aminotransferase	Frequentes
	Lesão hepática induzida pelo fármaco	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Frequentes
	Erupção cutânea	Frequentes
	Eritema	Frequentes
	Alopecia	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

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 fumarato de dimetilo em comparação com placebo, respetivamente. O rubor é geralmente descrito como rubor ou afrontamento, mas pode incluir outros efeitos (p. 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 fumarato de dimetilo. Em doentes com rubor, a maioria sofreu efeitos de rubor de gravidade ligeira a moderada. Em geral, 3% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Reações adversas gastrointestinais

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 fumarato de dimetilo em comparação com o placebo, respetivamente. As reações adversas 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 fumarato de dimetilo. Na maioria dos doentes que sofreram efeitos gastrointestinais, estes foram de gravidade ligeira ou moderada. Quatro por cento (4%) dos doentes tratados com fumarato de dimetilo descontinuaram devido a reações adversas gastrointestinais. A incidência de efeitos gastrointestinais graves, incluindo gastroenterite e gastrite, foi observada em 1% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo (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 LSN. A superior incidência de aumentos das transaminases hepáticas em doentes tratados com fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo, respetivamente. As descontinuações devido ao aumento de transaminases hepáticas foram $< 1\%$ e semelhantes entre os doentes tratados com fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo, 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 fumarato de dimetilo, 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 fumarato de dimetilo. Observou-se uma contagem linfocitária $< 0,2 \times 10^9/l$ em 1 doente tratado com fumarato de dimetilo e em nenhum doente tratado com placebo.

Nos estudos clínicos (controlados e não controlados), 41% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo tiveram linfopenia (definido nestes estudos como $< 0,91 \times 10^9/l$). Foi observada linfopenia ligeira (contagem $\geq 0,8 \times 10^9/l$ a $< 0,91 \times 10^9/l$) em 28% dos doentes; foi observada linfopenia moderada (contagem $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,8 \times 10^9/l$) 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 fumarato de dimetilo ($n = 185$), 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 fumarato de dimetilo com contagens linfocitárias inferiores ao limite inferior do normal (LIN) foram monitorizados quanto à recuperação da contagem de linfócitos para o LIN (ver secção 5.1).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foram notificados casos de infeções com vírus John-Cunningham (JCV) que provocaram LMP com fumarato de dimetilo (ver secção 4.4). A LMP pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Num dos ensaios clínicos, 1 doente que estava a ser tratado com o fumarato de dimetilo 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 $< \text{LIN}$, 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 as reduções nas contagens de células T CD4+ foram variáveis (variando entre $< 0,05 \times 10^9/l$ e $0,5 \times 10^9/l$) e estavam mais correlacionadas com a gravidade geral da linfopenia ($< 0,5 \times 10^9/l$ a $< \text{LIN}$). Consequentemente, a taxa de CD4+/CD8+ aumentou nestes doentes.

A linfopenia prolongada, moderada a grave, parece aumentar o risco de LMP com fumarato de dimetilo. Contudo, também ocorreu LMP em doentes com linfopenia ligeira. Além disso, a maioria dos casos de LMP no contexto de pós-comercialização ocorreu em doentes com idade > 50 anos.

Infeções por herpes zóster

Foram notificados casos de infeções por herpes zóster com fumarato de dimetilo. No estudo de extensão a longo prazo a decorrer, no qual 1736 doentes com EM foram tratados, aproximadamente 5% experienciaram um ou mais eventos de herpes zóster, dos quais 42% foram ligeiros, 55% foram moderados e 3% foram graves. O tempo até ao aparecimento, desde a primeira dose de fumarato de dimetilo, variou entre cerca de 3 meses a 10 anos. Quatro doentes tiveram acontecimentos graves, todos os quais se resolveram. 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 $0,2 \times 10^9/l$) (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 fumarato de dimetilo (45%) em comparação com placebo (10%). Não se observaram consequências clínicas indesejáveis nos ensaios clínicos.

Os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D diminuiu em doentes tratados com fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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, doentes pediátricos (n = 7 com idades entre 10 e menos de 13 anos e n = 71 com idades entre 13 a menos de 18 anos) com EMSR foram tratados com 120 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias, seguidos de 240 mg duas vezes ao dia durante o restante tratamento. 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 nos acontecimentos adversos entre as populações pediátrica e adulta. As doenças gastrointestinais, bem como as doenças respiratórias, torácicas e do mediastino e os acontecimentos adversos de cefaleia e dismenorrea foram mais frequentemente notificados ($\geq 10\%$) na população pediátrica do que na população adulta. Estes acontecimentos adversos foram notificados com as seguintes percentagens nos doentes pediátricos:

- Foram notificadas cefaleias em 28% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo *versus* em 36% dos doentes tratados com interferão beta-1a.
- Foram notificadas doenças gastrointestinais em 74% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo *versus* em 31% dos doentes tratados com interferão beta-1a. Entre estas, a dor abdominal e os vômitos foram as mais frequentemente notificadas com o fumarato de dimetilo.

- Foram notificadas doenças respiratórias, torácicas e do mediastino em 32% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo *versus* em 11% dos doentes tratados com interferão beta-1a. Entre estas, a dor orofaríngea e a tosse foram as mais frequentemente notificadas com fumarato de dimetilo.
- Foi notificada dismenorria em 17% das doentes tratadas com fumarato de dimetilo *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; n = 22), seguido de um estudo de extensão de 96 semanas (240 mg duas vezes ao dia; n = 20), o perfil de segurança pareceu ser semelhante ao que foi 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 fumarato de dimetilo. Os sintomas descritos nestes casos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do fumarato de dimetilo. Não se conhecem intervenções terapêuticas que aumentam a eliminação de fumarato de dimetilo, 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: Imunossuppressores, outros imunossuppressores, 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 (eritroide-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

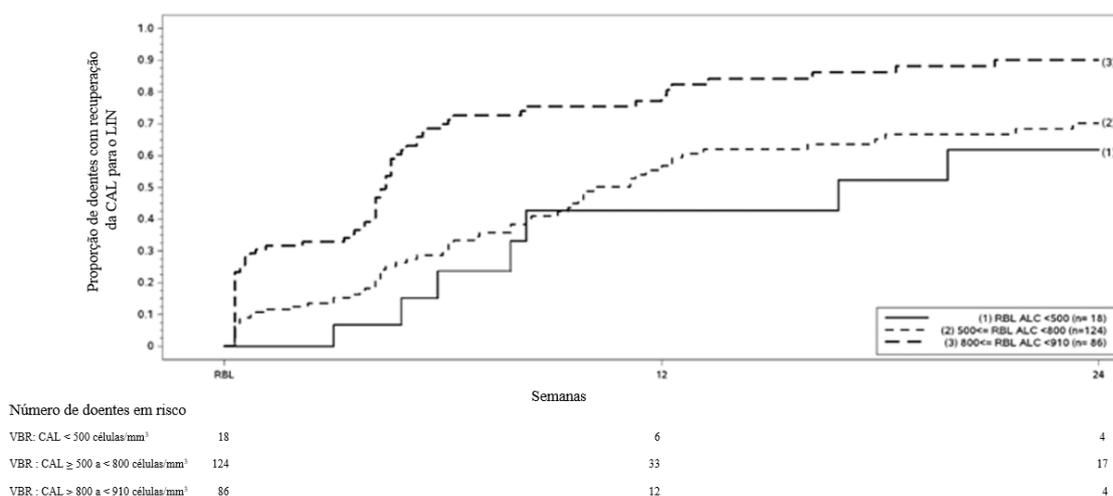
Efeitos no sistema imunológico

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 (DEFINE, CONFIRM e ENDORSE), após tratamento com o fumarato de dimetilo, a média das contagens linfocitárias diminuiu em média, aproximadamente, 30% do seu valor

basal ao longo do primeiro ano, com uma estabilização subsequente. Nestes estudos, os doentes que descontinuaram o tratamento com contagens de linfócitos abaixo do limite inferior do normal (LIN, $0,9 \times 10^9/l$) foram monitorizados quanto à recuperação das contagens de linfócitos para o LIN.

A Figura 1 apresenta a proporção de doentes sem linfopenia grave prolongada que se estima terem alcançado o LIN com base no método de Kaplan-Meier. O valor basal da recuperação (VBR) foi definido como a última CAL durante o tratamento antes da descontinuação do tratamento. As proporções estimadas de doentes que recuperaram para LIN ($CAL \geq 0,9 \times 10^9/L$) na semana 12 e na semana 24, que tinham linfopenia ligeira, moderada ou grave no VBR são apresentadas na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3 com os intervalos de confiança pontuais de 95%. O erro padrão do estimador de Kaplan-Meier da função da sobrevivência é calculado com a fórmula de Greenwood.

Figura 1: Método de Kaplan-Meier; proporção de doentes com recuperação para LIN de ≥ 910 células/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) desde o valor basal da recuperação (VBR)



Nota: 500 células/mm³, 800 células/mm³, 910 células/mm³ corresponde a $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ e $0,9 \times 10^9/l$ respetivamente.

Tabela 1: Método de Kaplan-Meier; proporção estimada de doentes que alcançaram o LIN, linfopenia ligeira no valor basal da recuperação (VBR), excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada

Número de doentes com linfopenia ligeira ^a em risco	Valor basal N = 86	Semana 12 N = 12	Semana 24 N = 4
Proporção que alcançou LIN (IC de 95%)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Doentes com $CAL < 0,9 \times 10^9/l$ e $\geq 0,8 \times 10^9/l$ no VBR, excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada.

Tabela 2: Método de Kaplan-Meier; proporção estimada de doentes que alcançaram o LIN, linfopenia moderada no valor basal da recuperação (VBR), excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada

Número de doentes com linfopenia moderada ^a em risco	Valor basal N = 124	Semana 12 N = 33	Semana 24 N = 17
Proporção que alcançou LIN (IC de 95%)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Doentes com $CAL < 0,8 \times 10^9/l$ e $\geq 0,5 \times 10^9/l$ no VBR, excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada.

Tabela 3: Método de Kaplan-Meier; proporção estimada de doentes que alcançaram o LIN, linfopenia grave no valor basal da recuperação (VBR), excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada

Número de doentes com linfopenia grave ^a em risco	Valor basal N = 18	Semana 12 N = 6	Semana 24 N = 4
Proporção que alcançou LIN (IC de 95%)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Doentes com CAL $<0,5 \times 10^9/l$ no VBR, excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada.

Eficácia e segurança clínicas

Realizaram-se dois estudos controlados por placebo, aleatorizados, com dupla ocultação, com duração de 2 anos (DEFINE com 1234 doentes e CONFIRM com 1417 doentes) em doentes com EMSR. Os doentes com formas progressivas de EM não foram incluídos nestes estudos.

A eficácia (ver Tabela 4) e a 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 RM ao cérebro que demonstrou, pelo menos, uma lesão intensificada por gadolínio (Gd+). O Estudo CONFIRM 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 DEFINE, os doentes apresentaram as seguintes medianas para as características basais: 39 anos de idade, 7,0 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,0. Além disso, 16% dos doentes apresentaram uma pontuação EDSS $> 3,5$; 28% tinham ≥ 2 surtos no ano anterior e 42% tinham recebido anteriormente outros tratamentos aprovados para a EM. Na coorte de RM, 36% dos doentes que entraram no estudo tinham lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ de 1,4).

No CONFIRM, os doentes apresentaram as seguintes medianas para as características basais: 37 anos de idade, 6,0 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,5. Além disso, 17% dos doentes apresentaram uma pontuação EDSS $> 3,5$; 32% tinham ≥ 2 surtos no ano anterior e 30% tinham recebido anteriormente outros tratamentos aprovados para a EM. Na 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 fumarato de dimetilo apresentaram uma redução clinicamente importante e estatisticamente significativa: no parâmetro de avaliação primário do estudo DEFINE, ou seja, a proporção de doentes com surtos aos 2 anos; e no parâmetro de avaliação primário do estudo CONFIRM, ou seja, a taxa anualizada de surtos (TAS) aos 2 anos.

Tabela 4: Parâmetros de avaliação clínicos e de RM para os estudos DEFINE e CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia	Placebo	Fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia	Acetato de glatirâmero
Parâmetros de avaliação clínicos^a					
N.º de doentes	408	410	363	359	350
Taxa anualizada de surtos	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Taxa (IC de 95%)		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 (IC de 95%)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia	Placebo	Fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia	Acetato de glatirâmero
Proporção com progressão confirmada da incapacidade às 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Risco relativo (IC de 95%)		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 (IC de 95%)		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.º de 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 (IC de 95%)		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)**
Razão de probabilidade (IC de 95%)		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 (IC de 95%)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Todas as análises dos parâmetros de avaliação clínica foram com intenção de tratar; ^b Para a análise de RM foi utilizada uma coorte de RM

* Valor de $p < 0,05$; ** Valor de $p < 0,01$; *** Valor de $p < 0,0001$; # Não estatisticamente significativo

Um estudo de extensão não controlado, em regime aberto, com 8 anos de duração (ENDORSE) incluiu 1736 doentes com EMSR elegíveis dos estudos principais (DEFINE e CONFIRM). O objetivo principal do estudo era avaliar a segurança a longo prazo de fumarato de dimetilo em doentes com EMSR. Dos 1736 doentes, aproximadamente metade (909, 52%) foram tratados durante 6 anos ou mais. Nos 3 estudos, 501 doentes foram tratados continuamente com fumarato de dimetilo 240 mg, duas vezes por dia, e 249 doentes que tinham sido tratados anteriormente com placebo nos estudos DEFINE e CONFIRM receberam tratamento com 240 mg duas vezes por dia no estudo ENDORSE. Os doentes que receberam tratamento duas vezes por dia de forma contínua foram tratados até 12 anos.

Durante o estudo ENDORSE, mais de metade de todos os doentes tratados com fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes por dia não tiveram qualquer surto. Para os doentes tratados duas vezes por dia de forma contínua nos 3 estudos, a TAS ajustada foi de 0,187 (IC de 95%: 0,156; 0,224) nos estudos DEFINE e CONFIRM e de 0,141 (IC de 95%: 0,119; 0,167) no estudo ENDORSE. Para os doentes tratados anteriormente com placebo, a TAS ajustada diminuiu de 0,330 (IC de 95%: 0,266; 0,408) nos estudos DEFINE e CONFIRM para 0,149 (IC de 95%: 0,116; 0,190) no estudo ENDORSE.

No estudo ENDORSE, a maioria dos doentes (> 75%) não teve progressão da incapacidade confirmada (medida como progressão da incapacidade sustentada aos 6 meses). Os resultados agrupados dos três estudos demonstraram que os doentes tratados com fumarato de dimetilo tinham

taxas baixas e consistentes de progressão da incapacidade confirmada, com um ligeiro aumento das pontuações EDSS médias ao longo do ENDORSE. As avaliações por RM (até ao 6.º ano, incluindo 752 doentes que tinham sido incluídos anteriormente na coorte de RM dos estudos DEFINE e CONFIRM) demonstraram que a maioria dos doentes (cerca de 90%) não tinha lesões realçadas por Gd. Ao longo dos 6 anos, o número médio ajustado anual de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas e de lesões T1 novas permaneceu baixo.

Eficácia em doentes com doença muito ativa:

Nos estudos DEFINE e CONFIRM, 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

A segurança e eficácia do fumarato de dimetilo na EMSR pediátrica foram avaliadas num estudo aberto, aleatorizado, com comparador ativo (interferão beta-1a) em grupos paralelos, em doentes com EMSR, com idades entre 10 a menos de 18 anos. Foram aleatorizados 150 doentes para receber fumarato de dimetilo (240 mg oral, duas vezes por dia) ou interferão beta-1a (30 µg IM, uma vez por semana) durante 96 semanas. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes sem lesões hiperintensas em T2, novas ou recentemente aumentadas, após exame por RM do cérebro na semana 96. O parâmetro de avaliação secundário principal foi o número de lesões hiperintensas em T2, novas ou recentemente aumentadas, após exame por RM do cérebro na semana 96. São apresentadas estatísticas descritivas uma vez que não foram pré-planeadas quaisquer hipóteses confirmatórias para o parâmetro de avaliação primário.

A proporção de doentes na população de ITT sem lesões hiperintensas em T2, novas recentemente aumentadas, por RM na semana 96, em relação ao início do estudo, foi de 12,8% para o fumarato de dimetilo *versus* 2,8% para o interferão beta-1a. O número médio de lesões hiperintensas em T2, novas ou recentemente aumentadas, na semana 96, em relação ao início do estudo, ajustado em função do número de lesões em T2 e da idade no início do estudo (população ITT excluindo doentes sem medidas de RM) foi de 12,4 para o fumarato de dimetilo e de 32,6 para o interferão beta-1a.

A probabilidade de recidiva clínica foi de 34% no grupo do fumarato de dimetilo e de 48% no grupo do interferão beta-1a no final do período de estudo aberto de 96 semanas.

O perfil de segurança em doentes pediátricos (com idade entre 13 e menos de 18 anos) que receberam fumarato de dimetilo foi qualitativamente consistente com aquele que foi anteriormente observado em doentes adultos (ver secção 4.8).

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 fumarato de dimetilo. 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 gastroresistentes de fumarato de dimetilo contêm *pellets* 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 doentes com esclerose múltipla, 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, o fumarato de dimetilo 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 tricarbóxico, 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 tricarbóxico, com exalação de CO_2 atuando como a 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 fumarato de dimetilo 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 a 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.

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.

Compromisso hepático

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

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 do fumarato de dimetilo nestes doentes adolescentes foi consistente com a que foi anteriormente observada em doentes adultos (C_{\max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12\text{h}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, o que corresponde a uma AUC diária global de 7,24 h.mg/l).

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.

Genotoxicidade

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* em ratos.

Carcinogénese

Os estudos de carcinogenicidade do fumarato de dimetilo foram realizados por um período de 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 e do adenoma testicular das células de Leydig 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 do 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 de toxicidade crónica em cães 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 para a reprodução e desenvolvimento

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 reduzidos).

A administração oral de 25, 75 e 150 mg/kg/dia de fumarato de dimetilo em coelhos fêmea grávidas durante a organogénese não teve qualquer efeito sobre o desenvolvimento embrionário e resultou 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 resultou 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.

Toxicidade em animais juvenis

Dois estudos de toxicidade em ratos juvenis, com administração oral diária de fumarato de dimetilo desde o dia 28 pós-natal (PND) até ao PND 90-93 (equivalente a aproximadamente 3 anos de idade ou mais no ser humano), revelaram toxicidades de órgãos-alvo semelhantes, no rim e no rúmen, conforme observado em animais adultos. No primeiro estudo, o fumarato de dimetilo não afetou o desenvolvimento, comportamento neurológico ou a fertilidade nos machos e fêmeas até à dose mais elevada de 140 mg/kg/dia (aproximadamente 4,6 vezes a dose humana recomendada, com base em dados limitados de AUC em doentes pediátricos). De igual modo, não se observaram quaisquer efeitos nos órgãos reprodutores e acessórios dos machos até à dose mais elevada de fumarato de dimetilo de 375 mg/kg/dia no segundo estudo em ratos juvenis machos (cerca de 15 vezes a AUC putativa com a dose pediátrica recomendada). Contudo, foi evidente uma diminuição do teor e da densidade mineral óssea no fémur e nas vértebras lombares em ratos juvenis machos. Foram também observadas alterações na densitometria óssea em ratos juvenis após a administração oral de fumarato de diroximel, outro éster fumárico que é metabolizado para dar origem ao mesmo metabolito ativo *in vivo*, o fumarato de monometilo. O NOAEL (nível sem efeitos adversos observáveis) correspondente às alterações densitométricas nos ratos juvenis é de, aproximadamente, 1,5 vezes a AUC presumível com a dose pediátrica recomendada. É possível que exista uma relação entre os efeitos ósseos e o baixo peso corporal, mas não se pode excluir o envolvimento de um efeito direto. Os achados ósseos apresentam uma relevância limitada para os doentes adultos. Desconhece-se qual a relevância para os doentes pediátricos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula (pellets com revestimento entérico)

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio
Ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metilo (1:1)
Ácido metacrílico – copolímero de acrilato de etilo (1:1) com dispersão a 30%
Citrato de trietilo
Talco

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Azul FD&C #2 (E132)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

Tinta da cápsula (tinta preta)

Goma-laca
Propilenoglicol
Hidróxido de amónio
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cápsulas gastrorresistentes de 120 mg

14 cápsulas gastrorresistentes em embalagens de blister e embalagens de blister de dose unitária de alumínio PVC/PE/PVdC e em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa de rosca branca opaca em polipropileno com revestimento vedante de indução de alumínio que contém 14 ou 60 cápsulas gastrorresistentes.

Cápsulas gastrorresistentes de 240 mg

56 ou 168 cápsulas gastrorresistentes em embalagens de blister e embalagens de blister de dose unitária de alumínio PVC/PE/PVdC e em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa de rosca branca opaca em polipropileno com revestimento vedante de indução de alumínio que contém 56 ou 168 cápsulas gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

Fumarato de Dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes

EU/1/24/1814/001
EU/1/24/1814/002
EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

Fumarato de Dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastrorresistentes

EU/1/24/1814/005

EU/1/24/1814/006

EU/1/24/1814/007

EU/1/24/1814/008

EU/1/24/1814/009

EU/1/24/1814/010

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

Data da primeira autorização:

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hungria

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hesse
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 que sejam 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**BLISTER/EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

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

Cada cápsula contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

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

Cápsulas gastrorresistentes

14 cápsulas gastrorresistentes

14 x 1 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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 acima de 30 °C.

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

EU/1/24/1814/001
EU/1/24/1814/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fumarato de dimetilo Mylan 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**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Ireland Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**BLISTER/EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

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

Cada cápsula contém 240 mg de fumarato de dimetilo.

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

Cápsulas gastrorresistentes

56 cápsulas gastrorresistentes
56 x 1 cápsulas gastrorresistentes
168 cápsulas gastrorresistentes
168 x 1 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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 acima de 30 °C.

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

EU/1/24/1814/005
EU/1/24/1814/006
EU/1/24/1814/007
EU/1/24/1814/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fumarato de dimetilo Mylan 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**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Ireland Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**FRASCO/EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

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

Cada cápsula contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

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

Cápsulas gastrorresistentes

14 cápsulas gastrorresistentes
60 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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 acima de 30 °C.

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fumarato de dimetilo Mylan 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

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

Cada cápsula contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas gastrorresistentes

14 cápsulas gastrorresistentes
60 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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 acima de 30 °C.

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**FRASCO/EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

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

Cada cápsula contém 240 mg de fumarato de dimetilo.

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

Cápsulas gastrorresistentes

56 cápsulas gastrorresistentes
168 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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 acima de 30 °C.

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fumarato de dimetilo Mylan 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de dimetilo

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

Cada cápsula contém 240 mg de fumarato de dimetilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas gastrorresistentes

56 cápsulas gastrorresistentes
168 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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 acima de 30 °C.

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastrorresistentes **Fumarato de dimetilo Mylan 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Fumarato de dimetilo Mylan e para que é utilizado

O que é Fumarato de dimetilo Mylan

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

Para que é utilizado Fumarato de dimetilo Mylan

Fumarato de dimetilo Mylan é usado para tratar a esclerose múltipla (EM) do tipo surto-remissão em doentes com idade igual ou superior a 13 anos.

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 (surtos) 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 Fumarato de dimetilo Mylan

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Fumarato de dimetilo Mylan

Não tome Fumarato de dimetilo Mylan

- **se tem alergia ao fumarato de dimetilo** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se existir a suspeita de que sofre de uma infeção rara do cérebro denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) ou caso tenha sido confirmada LMP.**

Advertências e precauções

Fumarato de dimetilo Mylan pode afetar as suas **contagens de glóbulos brancos**, os seus **rins** e **fígado**. Antes de começar a tomar Fumarato de dimetilo Mylan, 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 análises adicionais ou a interrupção do tratamento.

Fale com o seu médico antes de tomar Fumarato de dimetilo Mylan 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 Fumarato de dimetilo Mylan. Em alguns casos, ocorreram complicações graves. **Deverá informar o seu médico** imediatamente se suspeitar que tem sintomas de zona.

Se sentir que a sua EM está a piorar (por ex., fraqueza ou alterações na visão) ou se detetar novos sintomas, informe imediatamente o seu médico, uma vez que estes podem ser os sintomas de uma infecção rara do cérebro denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A LMP é uma condição grave que pode conduzir a incapacidade grave ou morte.

Foi notificada uma doença renal rara mas grave, denominada síndrome de Fanconi, com 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

Não dê este medicamento a crianças com menos de 10 anos de idade, pois não existem dados disponíveis nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Fumarato de dimetilo Mylan

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 **quimioterapia**, **imunossuppressores** ou outros **medicamentos usados para tratar a EM**;
- **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 Fumarato de dimetilo Mylan 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).

Fumarato de dimetilo Mylan 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 Fumarato de dimetilo Mylan, 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

A informação sobre os efeitos deste medicamento no feto se utilizado durante a gravidez é limitada. Não utilize Fumarato de dimetilo Mylan se estiver grávida, a menos que tenha discutido este assunto com o seu médico e este medicamento seja claramente necessário para si.

Amamentação

Desconhece-se se a substância ativa de Fumarato de dimetilo Mylan passa para o leite materno. O seu médico vai aconselhá-la se deve parar de amamentar ou parar de usar Fumarato de dimetilo Mylan. Isto envolve ponderar o benefício de amamentar o seu bebé e o benefício do tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Fumarato de dimetilo Mylan afete a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

Fumarato de dimetilo Mylan contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Fumarato de dimetilo Mylan

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico 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.

Fumarato de dimetilo Mylan 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 indesejáveis.

Tome Fumarato de dimetilo Mylan com alimentos – pode ajudar a reduzir alguns dos efeitos indesejáveis muito frequentes (listados na secção 4).

Se tomar mais Fumarato de dimetilo Mylan do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Fumarato de dimetilo Mylan

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 indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Fumarato de dimetilo Mylan pode diminuir a contagem de linfócitos (um tipo de glóbulo branco). Ter uma contagem baixa de glóbulos brancos pode aumentar o seu risco de infecção, incluindo o risco de uma infecção rara do cérebro denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A LMP pode conduzir a uma incapacidade grave ou morte. A LMP ocorreu após 1 a 5 anos de tratamento, pelo que o seu médico deve continuar a monitorizar os seus glóbulos brancos ao longo do tratamento e o doente deverá estar atento a quaisquer potenciais sintomas de LMP conforme descrito abaixo. O risco de LMP pode ser maior se tiver tomado anteriormente um medicamento que afete a funcionalidade do seu sistema imunitário.

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, assim como dificuldades de fala e comunicação que durem vários dias. Desta forma, se sentir que a sua condição de EM está a piorar ou se identificar novos sintomas enquanto estiver a ser tratado com Fumarato de dimetilo Mylan, é muito importante que fale com o seu médico o mais rapidamente possível. Fale também com o seu parceiro ou cuidadores e informe-os acerca do seu tratamento. Poderão surgir sintomas dos quais não se tenha apercebido.

→ **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 indesejável 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 Fumarato de dimetilo Mylan e chame um médico imediatamente.**

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (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 indesejáveis acima mencionados.

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 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)
- perda de cabelo (alopecia)

Efeitos indesejáveis 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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

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

Desconhecida (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
- corrimento nasal (rinorreia)

Crianças e adolescentes (com idade igual ou superior a 13 anos)

Os efeitos indesejáveis listados acima também se aplicam a crianças e adolescentes.

Alguns efeitos indesejáveis foram comunicados com maior frequência em crianças e adolescentes do que nos adultos, p. ex., dores de cabeça, dores de estômago ou câibras no estômago, vómitos, dor de garganta, tosse e períodos menstruais dolorosos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Fumarato de dimetilo Mylan

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou frasco e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fumarato de dimetilo Mylan

A substância ativa é o fumarato de dimetilo.

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg: cada cápsula contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg: cada cápsula contém 240 mg de fumarato de dimetilo.

Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmelose 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%, gelatina, dióxido de titânio (E171), azul brilhante FD&C #2 (E132), óxido de ferro amarelo (E172), goma-laca, propilenoglicol, hidróxido de amónio e óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Fumarato de dimetilo Mylan e conteúdo da embalagem

Fumarato de dimetilo Mylan 120 mg cápsulas gastroresistentes são cápsulas gastroresistentes azuis-esverdeadas e brancas, com a gravação “MYLAN” sobre “DF-120” e contendo *pellets* com revestimento entérico de cor branca a esbranquiçada e estão disponíveis em embalagens de blister que contêm 14 cápsulas gastroresistentes, embalagens de blister de dose unitária que contêm 14 cápsulas gastroresistentes e frascos de plástico que contêm 14 ou 60 cápsulas gastroresistentes.

Fumarato de dimetilo Mylan 240 mg cápsulas gastroresistentes são cápsulas gastroresistentes azuis-esverdeadas, com a gravação “MYLAN” sobre “DF-240” e contendo *pellets* com revestimento entérico de cor branca a esbranquiçada e estão disponíveis em embalagens de blister que contêm 56 ou 168 cápsulas, embalagens de blister de dose unitária que contêm 56 ou 168 cápsulas e frascos de plástico que contêm 56 ou 168 cápsulas gastroresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

Fabricantes

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900,
Hungria

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hesse
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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