

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 120 mg capsule rigide gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 120 mg di dimetilfumarato (dimethylis fumaras).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Capsula rigida gastroresistente verde e bianca, stampata con 'BG-12 120 mg'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tecfidera è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulle popolazioni per le quali l'efficacia è stata dimostrata).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la sorveglianza di un medico esperto nel trattamento della patologia.

Posologia

La dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno.

La riduzione temporanea della dose a 120 mg due volte al giorno può ridurre l'insorgenza di rossore (flushing) e di reazioni avverse gastrointestinali. Entro 1 mese, deve essere ripresa la dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno.

Tecfidera deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2). L'assunzione di Tecfidera con il cibo può migliorare la tollerabilità in quei pazienti che possono essere soggetti a rossore o a reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Persone anziane

Gli studi clinici su Tecfidera hanno incluso un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 55 anni e non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per poter determinare se questi rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.2). Sulla base del meccanismo d'azione del principio attivo non vi è alcuna ragione teorica per cui siano necessari aggiustamenti della dose negli anziani.

Compromissione renale ed epatica

Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale o epatica. Sulla base degli studi

di farmacologia clinica, non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con grave compromissione renale o grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tecfidera nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non esiste un utilizzo rilevante di Tecfidera nei bambini di età inferiore ai 10 anni nella sclerosi multipla.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La capsula o il suo contenuto non devono essere schiacciati, divisi, disciolti, succhiati o masticati, dato che il rivestimento enterico delle microcompresse previene gli effetti irritanti sull'intestino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esami del sangue/analisi di laboratorio

Tecfidera può diminuire la conta linfocitaria (vedere paragrafo 4.8). Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con pre-esistente conta linfocitaria bassa ed è necessario usare cautela quando questi pazienti vengono trattati. Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, deve essere disponibile una conta ematica completa recente (cioè entro i 6 mesi). Si raccomanda inoltre di effettuare una valutazione della conta ematica completa dopo 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi e come clinicamente indicato.

Negli studi clinici sono state osservate alterazioni degli analisi di laboratorio per la funzionalità renale ed epatica in soggetti trattati con Tecfidera (vedere paragrafo 4.8). Le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono note. Valutazioni della funzionalità renale (ad es. creatinina, urea nel sangue e analisi delle urine) e della funzionalità epatica (ad es. alanina-aminotransferasi, ALT e aspartato-aminotransferasi, AST) sono raccomandati prima dell'inizio della terapia, dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi e come clinicamente indicato.

Compromissione renale ed epatica grave

Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale grave o con compromissione epatica grave ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Grave patologia gastrointestinale attiva

Tecfidera non è stato studiato nei pazienti affetti da grave malattia gastrointestinale attiva ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti.

Rossore

Negli studi clinici, il 34% dei pazienti trattati con Tecfidera è stato affetto da rossore. Nella maggior parte dei pazienti affetti da rossore, questo è stato di grado lieve o moderato.

Negli studi clinici, 3 pazienti su un totale di 2.560 trattati con Tecfidera sono stati affetti da sintomi gravi di rossore, probabilmente riconducibili a reazioni di ipersensibilità o anafilattoidi. Questi eventi non sono stati pericolosi per la vita, ma hanno richiesto l'ospedalizzazione. I medici prescrittori e i

pazienti devono essere consapevoli di questa possibilità nel caso di gravi reazioni di rossore (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

Infezioni

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza di infezioni (60% rispetto a 58%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati con Tecfidera o placebo, rispettivamente. Non è stato osservato un incremento dell'incidenza di infezioni gravi in pazienti con conta linfocitaria $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$. Durante il trattamento con Tecfidera negli studi sulla sclerosi multipla controllati verso placebo, la conta linfocitaria media è diminuita del 30% circa rispetto al valore basale a un anno, con una successiva fase di stabilizzazione (vedere paragrafo 4.8). La conta linfocitaria media è rimasta entro i limiti normali. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Tecfidera e si devono rivalutare i benefici ed i rischi prima di iniziare nuovamente la terapia. I pazienti in trattamento con Tecfidera devono essere avvisati di segnalare i sintomi di infezioni al medico. I pazienti con infezioni gravi non devono iniziare il trattamento con Tecfidera fino alla risoluzione della(e) infezione(i).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tecfidera non è stato studiato in associazione con terapie antineoplastiche o immunosoppressive ed è perciò necessario usare cautela durante la somministrazione concomitante. Negli studi clinici sulla sclerosi multipla, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi somministrati per via endovenosa non è stato associato ad un aumento clinicamente rilevante dell'infezione.

La vaccinazione durante il trattamento con Tecfidera non è stata valutata. Non è noto se il trattamento con Tecfidera possa ridurre l'efficacia di alcuni vaccini. I vaccini vivi potrebbero comportare un rischio aumentato di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti trattati con Tecfidera a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per l'individuo.

Durante il trattamento con Tecfidera, deve essere evitato l'utilizzo concomitante di altri derivati dell'acido fumarico (topici o sistemici).

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato dalle esterasi prima di raggiungere la circolazione sistemica e un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Non sono stati identificati potenziali rischi di interazioni farmacologiche dagli studi *in vitro* dell'inibizione e dell'induzione del CYP, da uno studio delle p-glicoproteine o dagli studi del legame con le proteine del dimetilfumarato e del monometilfumarato (un metabolita primario del dimetilfumarato).

Medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con sclerosi multipla, quali l'interferone beta-1a e il glatiramer acetato somministrati per via intramuscolare, sono stati testati clinicamente per le interazioni potenziali con il dimetilfumarato e non hanno modificato il profilo farmacocinetico del dimetilfumarato.

In uno studio condotto su volontari sani, la somministrazione di 325 mg (o equivalente) di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico, 30 minuti prima di Tecfidera, nel corso di 4 giorni di somministrazione, non ha modificato il profilo farmacocinetico di Tecfidera e ha ridotto l'insorgenza e la gravità del rossore (flushing). Tuttavia, l'uso a lungo termine dell'acido acetilsalicilico non è raccomandato per il trattamento del rossore. I rischi potenziali associati alla terapia con acido acetilsalicilico devono essere presi in considerazione prima della somministrazione concomitante con Tecfidera (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

La terapia concomitante con medicinali nefrotossici (come aminoglicosidi, diuretici, FANS o litio) può aumentare potenziali reazioni avverse renali (ad es. proteinuria) nei pazienti trattati con Tecfidera (vedere paragrafo 4.8).

Il consumo di quantità moderate di alcol non ha modificato l'esposizione a Tecfidera e non è stato associato a un aumento delle reazioni avverse. Il consumo di elevate quantità di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume) può provocare un aumento dei tassi di dissoluzione di Tecfidera e può, quindi, accrescere la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali.

Gli studi *in vitro* dell'induzione del CYP non hanno dimostrato un'interazione tra Tecfidera e i contraccettivi orali. Non sono stati effettuati studi *in vivo* sull'interazione con i contraccettivi orali. Anche se non è attesa un'interazione, devono essere prese in considerazione misure contraccettive non-ormonali con Tecfidera (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati o sono disponibili dati in quantità limitata sull'uso del dimetilfumarato nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti negli animali hanno dimostrato la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tecfidera non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi appropriati (vedere paragrafo 4.5). Tecfidera deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se il dimetilfumarato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/gli infanti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o la terapia con Tecfidera. Devono essere presi in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Tecfidera sulla fertilità umana. I dati forniti dagli studi preclinici non suggeriscono che il dimetilfumarato sarebbe associato ad un aumento del rischio di riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 10\%$) per i pazienti trattati con Tecfidera sono state il rossore (*flushing*) e gli eventi gastrointestinali (cioè diarrea, nausea, dolore addominale, dolore addominale superiore). Rossore ed eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e nei pazienti soggetti a rossore ed eventi gastrointestinali, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Tecfidera. Le reazioni avverse segnalate più comunemente che hanno condotto ad interruzione della terapia (incidenza $>1\%$) nei pazienti trattati con Tecfidera sono state il rossore (3%) e gli eventi gastrointestinali (4%).

Negli studi clinici controllati con placebo e non controllati, 2.468 pazienti in totale hanno ricevuto

Tecfidera e sono stati seguiti per periodi fino a 4 anni con un'esposizione complessiva equivalente a 3.588 anni-persona. Circa 1.056 pazienti hanno ricevuto più di 2 anni di terapia con Tecfidera. L'esperienza negli studi clinici non controllati è coerente con l'esperienza negli studi clinici controllati con placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella di seguito sono riportate le reazioni avverse che sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto ai pazienti trattati con placebo. Questi dati derivano da 2 studi clinici registrativi di Fase 3, in doppio cieco, controllati verso placebo, con un totale di 1.529 pazienti trattati con Tecfidera per un massimo di 24 mesi, con un'esposizione complessiva di 2.371 anni-persona (vedere paragrafo 5.1). Le frequenze descritte nella tabella sotto sono basate su 769 pazienti trattati con Tecfidera 240 mg due volte al giorno e 771 pazienti trattati con il placebo.

Le reazioni avverse sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfocitopenia	Comune
	Leucopenia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di bruciore	Comune
Patologie vascolari	Rossore (<i>flushing</i>)	Molto comune
	Vampata di calore	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale superiore	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dispepsia	Comune
	Gastrite	Comune
	Patologia gastrointestinale	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Eritema	Comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Comune
Esami diagnostici	Chetoni nelle urine	Molto comune
	Albumina urinaria presente	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rossore

Negli studi clinici controllati con placebo, l'incidenza del rossore (*flushing*) (34% verso 4%) e delle vampate di calore (7% verso 2%) è risultata aumentata nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con il placebo, rispettivamente. Il flushing è in genere descritto come rossore o vampate di calore, ma può includere altri eventi (ad es. calore, arrossamento, prurito e sensazione di bruciore). Gli eventi di flushing tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che ne sono affetti, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Tecfidera. In pazienti affetti da rossore, la maggior parte ha avuto eventi di rossore di grado lieve o moderato. Complessivamente, il 3% dei pazienti trattati con Tecfidera ha interrotto il trattamento a causa di rossore. L'incidenza di rossore grave, che può essere caratterizzato da eritema generalizzato, eruzione cutanea e/o prurito, è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti trattati con Tecfidera (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Gastrointestinali

L'incidenza degli eventi gastrointestinali (ad es. diarrea [14% verso 10%], nausea [12% verso 9%], dolore addominale superiore [10% verso 6%], dolore addominale [9% verso 4%], vomito [8% verso 5%] e dispepsia [5% verso 3%]) è risultata aumentata nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con placebo, rispettivamente. Gli eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che ne sono affetti, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Tecfidera. Nella maggior parte dei pazienti che hanno avuto eventi gastrointestinali, questi sono stati di grado lieve o moderato. Il 4% dei pazienti trattati con Tecfidera ha interrotto la terapia a causa degli eventi gastrointestinali. L'incidenza di eventi gastrointestinali gravi, comprese gastroenterite e gastrite, è stata osservata nell'1% dei pazienti trattati con Tecfidera (vedere paragrafo 4.2).

Transaminasi epatiche

Negli studi controllati verso placebo, sono stati osservati incrementi delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei pazienti in cui si sono verificati questi aumenti, le transaminasi epatiche erano <3 volte il limite superiore di norma (ULN). La maggiore incidenza degli incrementi delle transaminasi epatiche nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto al placebo è stata osservata soprattutto durante i primi 6 mesi di terapia. Incrementi dell'alanina-aminotransferasi e dell'aspartato-aminotransferasi (AST) ≥ 3 volte ULN, sono stati osservati rispettivamente nel 5% e nel 2% dei pazienti trattati con placebo e nel 6% e nel 2% dei pazienti trattati con Tecfidera. Non sono stati osservati incrementi delle transaminasi ≥ 3 volte ULN con incrementi concomitanti della bilirubina totale >2 volte ULN. Le interruzioni della terapia dovute a transaminasi epatiche elevate sono state <1% e simili nei pazienti trattati con Tecfidera o placebo.

Renali

Negli studi controllati verso placebo, l'incidenza di proteinuria è risultata superiore nei pazienti trattati con Tecfidera (9%) rispetto al placebo (7%). L'incidenza complessiva degli eventi avversi renali e urinari è stata simile per i pazienti trattati con Tecfidera e con placebo. Non sono stati segnalati casi di insufficienza renale grave. Dall'analisi delle urine risulta che la percentuale dei pazienti con valori proteici di 1+ o superiori è simile per i pazienti trattati con Tecfidera (43%) e i pazienti trattati con il placebo (40%). Tipicamente, le osservazioni di laboratorio di proteinuria non sono risultate progressive. Rispetto ai pazienti trattati con il placebo, è stato osservato l'aumento della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) nei pazienti trattati con Tecfidera, compresi quelli che hanno manifestato 2 episodi consecutivi di proteinuria ($\geq 1+$).

Ematologiche

Negli studi clinici controllati verso placebo, nella maggior parte dei pazienti (>98%) i valori dei

linfociti erano normali prima di iniziare la terapia. Una volta iniziato il trattamento con Tecfidera, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. In media, le conte linfocitarie sono diminuite del 30% circa rispetto al valore basale. Le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste entro i limiti normali. Conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/l$ sono state osservate in $<1\%$ dei pazienti trattati con il placebo e nel 6% dei pazienti trattati con Tecfidera. Una conta linfocitaria $<0,2 \times 10^9/l$ è stata osservata in un (1) paziente trattato con Tecfidera e in nessun paziente trattato con placebo. L'incidenza di infezioni (58% rispetto a 60%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati con placebo o con Tecfidera. Non è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni e di infezioni gravi nei pazienti con conte linfocitarie $<0,8 \times 10^9/l$ o $<0,5 \times 10^9/l$. Un aumento transitorio delle conte medie degli eosinofili è stato osservato durante i primi 2 mesi di terapia.

Anormalità di laboratorio

Negli studi clinici controllati con placebo, la misurazione dei chetoni nelle urine (1+ o superiore) è risultata superiore nei pazienti trattati con Tecfidera (45%) rispetto al placebo (10%). Non sono state osservate conseguenze impreviste negli studi clinici.

I livelli di 1,25-diidrossivitamina D sono diminuiti nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con placebo (diminuzione della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 25% rispetto al 15%, rispettivamente) e i livelli di paratormone (PTH) sono saliti nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con il placebo (aumento della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 29% rispetto al 15%, rispettivamente). I valori medi per entrambi i parametri sono rimasti entro il range normale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX09

Meccanismo d'azione

Il meccanismo con cui il dimetilfumarato esercita gli effetti terapeutici nella sclerosi multipla non è pienamente compreso. Gli studi preclinici indicano che le risposte farmacodinamiche del dimetilfumarato risultano principalmente mediate attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato). È stato dimostrato che nei pazienti il dimetilfumarato provoca la sovraregolazione (*upregulation*) dei geni antiossidanti Nrf2-dipendenti (ad es. NAD(P)H deidrogenasi, chinone 1; [NQO1]).

Effetti farmacodinamici

Effetti sul sistema immunitario

Negli studi preclinici e clinici, Tecfidera ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie e immunomodulatorie. Il dimetilfumarato e il monometilfumarato, il principale metabolita del dimetilfumarato, hanno ridotto significativamente l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e

il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori nei modelli preclinici. Negli studi clinici condotti su pazienti affetti da psoriasi, il dimetilfumarato ha influito sui fenotipi linfocitari tramite una sottoregolazione (*down-regulation*) dei profili delle citochine pro-infiammatorie (T_H1, T_H17), e ha favorito la produzione delle citochine anti-infiammatorie (T_H2). Il dimetilfumarato ha dimostrato un'attività terapeutica in molteplici modelli di lesione infiammatoria e neuroinfiammatoria. Negli studi di Fase 3, durante il trattamento con Tecfidera, la conta linfocitaria media è diminuita in media del 30% circa rispetto al valore basale nel corso del primo anno, con una successiva fase di stabilizzazione.

Effetto sul sistema cardiovascolare

In uno studio sull'intervallo QT corretto (QTc), dosi singole di Tecfidera 240 mg o 360 mg confrontate versus placebo non hanno avuto alcun effetto sull'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 2 anni, [Studio 1 (DEFINE) con 1.234 soggetti e Studio 2 (CONFIRM) con 1.417 soggetti] in soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR). In questi studi non sono stati inclusi soggetti con forme progressive di sclerosi multipla. L'efficacia (vedere la tabella sotto) e la sicurezza sono state dimostrate in soggetti con punteggi della scala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Scala espansa dello stato di disabilità) compresi tra 0 e 5 incluso, che avevano avuto almeno 1 recidiva durante l'anno precedente la randomizzazione o, entro 6 settimane dalla randomizzazione, avevano una risonanza magnetica dell'encefalo (MRI) che dimostrasse almeno una lesione captante gadolinio (Gd+). Nello Studio 2 è stato incluso un braccio di confronto a singolo cieco (*rater-blinded*, cioè il medico/lo sperimentatore dello studio che valuta la risposta al trattamento nello studio era in condizioni di cecità) di trattamento con glatiramer acetato (GA).

Nello Studio 1, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 39 anni, durata della patologia 7,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,0. Inoltre, il 16% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS >3,5, il 28% aveva ≥2 ricadute nell'anno precedente e il 42% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte MRI, il 36% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 1,4).

Nello Studio 2, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali: età 37 anni, durata della patologia 6,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,5. Inoltre il 17% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS >3,5, il 32% aveva ≥2 ricadute nell'anno precedente e il 30% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte MRI, il 45% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 2,4).

Rispetto al placebo, i soggetti trattati con Tecfidera hanno avuto una riduzione clinicamente e statisticamente significativa su: la proporzione di soggetti con ricaduta a 2 anni, endpoint primario dello Studio 1; il tasso annualizzato di ricaduta a 2 anni, endpoint primario dello Studio 2.

Il tasso annualizzato di ricaduta per glatiramer acetato e placebo è stato pari a 0,286 e 0,401 rispettivamente nello Studio 2, corrispondente a una riduzione del 29% (p=0,013), che è coerente con le informazioni prescrittive approvate.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg due volte al giorno	Placebo	Tecfidera 240 mg due volte al giorno	Glatiramer acetato
Endpoint clinici^a					
N. soggetti	408	410	363	359	350

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg due volte al giorno	Placebo	Tecfidera 240 mg due volte al giorno	Glatiramer acetato
Tasso annualizzato di ricaduta	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rate Ratio (RR, rapporto tra i tassi) (IC 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporzione di pazienti con ricaduta	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hazard Ratio (HR, rapporto tra i rischi) (IC 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hazard Ratio (IC 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hazard Ratio (IC 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endpoint di risonanza magnetica (MRI)^b					
N. soggetti	165	152	144	147	161
Numero medio (mediano) di lesioni, nuove o recentemente ingranditesi in T2 nel corso di 2 anni	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Mean Ratio (MR, rapporto tra le medie) delle lesioni (IC 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numero medio (mediano) di lesioni captanti Gadolinio (Gd) a 2 anni	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (OR, rapporto degli odds) (IC 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numero medio (mediano) di nuove lesioni ipointense in T1 nel corso di 2 anni	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Mean Ratio delle lesioni (IC 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aTutte le analisi degli endpoint clinici erano secondo intenzione di trattamento (ITT, intent-to-treat);

^bL'analisi MRI ha utilizzato la coorte MRI

*Valore P < 0,05; **Valore P < 0,01; ***Valore P < 0,0001; #non statisticamente significativo

Efficacia nei pazienti con alta attività di malattia:

Un effetto consistente del trattamento sulle ricadute è stato osservato in un sottogruppo di pazienti con alta attività di malattia, mentre non è stato stabilito chiaramente l'effetto sul tempo alla progressione sostenuta della disabilità a 3 mesi. A causa del disegno degli studi, l'alta attività di malattia era definita nel modo seguente:

- Pazienti con 2 o più ricadute in un anno e con una o più lesioni captanti Gadolinio (Gd) alla risonanza magnetica (MRI) dell'encefalo (n=42 nello studio DEFINE; n=51 nello studio CONFIRM) o,
- Pazienti che non hanno risposto ad un ciclo completo e adeguato (almeno un anno di trattamento) di beta-interferone, avendo avuto almeno 1 ricaduta nell'anno precedente in corso di terapia e almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (MRI) del cranio o almeno una (1) lesione captante Gadolinio (Gd), o pazienti con un tasso di recidiva invariato o maggiore nell'anno precedente rispetto ai 2 anni precedenti (n=177 nello studio DEFINE; n=141 nello studio CONFIRM).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tecfidera in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrato per via orale, Tecfidera (dimetilfumarato) subisce una rapida idrolisi presistemica mediata da esterasi e viene convertito in monometilfumarato, il suo metabolita principale, anch'esso attivo. Il dimetilfumarato non è quantificabile nel plasma a seguito di somministrazione orale di Tecfidera. Pertanto, tutte le analisi farmacocinetiche relative al dimetilfumarato sono state effettuate con concentrazioni plasmatiche di monometilfumarato. I dati farmacocinetici sono stati ottenuti in soggetti con sclerosi multipla e in volontari sani.

Assorbimento

Il T_{max} del monometilfumarato è compreso tra 2 e 2,5 ore. Poiché le capsule rigide gastroresistenti di Tecfidera contengono microcompresse, che sono protette da un rivestimento enterico, l'assorbimento non inizia fino a quando queste non lasciano lo stomaco (in genere meno di 1 ora). Dopo la somministrazione con il cibo di 240 mg due volte al giorno, il picco mediano (C_{max}) è stato di 1,72 mg/l e l'esposizione complessiva (AUC, area sotto la curva) è stata 8,02 h.mg/l nei soggetti con sclerosi multipla. Complessivamente, la C_{max} e l'AUC sono aumentate approssimativamente in modo proporzionale alla dose nel range di dosi studiato (da 120 mg a 360 mg). In soggetti con sclerosi multipla, sono state somministrate due dosi di 240 mg a distanza di 4 ore nell'ambito di un regime posologico di somministrazione tre volte al giorno. Questo ha prodotto un accumulo minimo di esposizione con conseguente aumento della C_{max} mediana del 12% rispetto alla somministrazione due volte al giorno (1,72 mg/l per due volte al giorno rispetto a 1,93 mg/l per tre volte al giorno) senza implicazioni per la sicurezza.

Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione del dimetilfumarato. Tuttavia Tecfidera deve essere assunto con il cibo a causa della migliore tollerabilità relativamente al rossore o agli eventi avversi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione dopo la somministrazione orale di Tecfidera 240 mg varia tra 60 L e 90 L. Il legame del monometilfumarato alle proteine plasmatiche umane è in genere compreso tra il 27% e il 40%.

Biotrasformazione

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato con meno dello 0,1% della dose escreto nelle urine come dimetilfumarato non modificato. Il dimetilfumarato viene inizialmente metabolizzato dalle esterasi, che sono ubiquitarie nell'apparato gastrointestinale, nel sangue e nei tessuti, prima di raggiungere la circolazione sistemica. Un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Un studio sulla singola dose di 240 mg di ¹⁴C-dimetilfumarato ha identificato il glucosio come il metabolita predominante nel plasma umano. Altri metaboliti circolanti comprendevano l'acido fumarico, l'acido citrico e il monometilfumarato. Il metabolismo dell'acido fumarico a valle del suddetto percorso metabolico avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, con esalazione di anidride carbonica (CO₂) che funge da via principale di eliminazione.

Eliminazione

L'esalazione di CO₂ è la principale via di eliminazione del dimetilfumarato e rappresenta il 60% della dose. L'eliminazione renale e fecale sono vie di eliminazione secondarie, e rappresentano rispettivamente il 15,5% e lo 0,9% della dose.

L'emivita terminale del monometilfumarato è breve (circa 1 ora) e nessuna quantità di monometilfumarato circolante è presente a 24 ore nella maggior parte dei soggetti. L'accumulo del farmaco progenitore o del monometilfumarato non avviene con dosi multiple di dimetilfumarato al regime terapeutico.

Linearità

L'esposizione al dimetilfumarato aumenta in un modo approssimativamente proporzionale alla dose con dosi singole e multiple nel range posologico studiato compreso tra 120 mg e 360 mg.

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

In base ai risultati dell'analisi della varianza (ANOVA), il peso corporeo è la principale covariata di esposizione (secondo la C_{max} e l'AUC) nei soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR), ma non ha influito sulle misurazioni della sicurezza e dell'efficacia valutate negli studi clinici.

Il sesso e l'età non hanno avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del dimetilfumarato. La farmacocinetica nei pazienti di età a partire dai 65 anni non è stata studiata.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica nei pazienti sotto l'età di 18 anni non è stata studiata.

Compromissione renale

Poiché la via renale è una via secondaria di eliminazione per il dimetilfumarato che rappresenta meno del 16% della dose somministrata, non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Poiché il dimetilfumarato e il monometilfumarato vengono metabolizzati dalle esterasi, senza il coinvolgimento del sistema del CYP450, non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse descritte ai paragrafi di seguito sulla Tossicologia e sulla Tossicità riproduttiva

non sono state osservate negli studi clinici, ma sono state osservate negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli dell'esposizione clinica.

Mutagenesi

Il dimetilfumarato e il mono-metilfumarato sono risultati negativi in una batteria di test *in vitro* (test di Ames, test delle aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi). Il dimetilfumarato è risultato negativo nel test del micronucleo del ratto *in vivo*.

Carcinogenesi

Gli studi di carcinogenicità del dimetilfumarato sono stati condotti per un massimo di 2 anni nei topi e nei ratti. Il dimetilfumarato è stato somministrato per via orale a dosi di 25, 75, 200 e 400 mg/kg/die ai topi, e a dosi di 25, 50, 100 e 150 mg/kg/die ai ratti. Nei topi, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 75 mg/kg/die, un'esposizione equivalente (AUC) alla dose umana raccomandata. Nei ratti, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 100 mg/kg/die, un'esposizione circa 3 volte superiore alla dose umana raccomandata. Non si conosce la rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo.

L'incidenza di papilloma e carcinoma a cellule squamose nella parte non ghiandolare dello stomaco (prestomaco) è risultata aumentata ad un'esposizione equivalente alla dose umana raccomandata nei topi e ad un'esposizione al di sotto della dose umana raccomandata nei ratti (in base all'AUC). Non esiste una controparte umana del prestomaco dei roditori.

Tossicologia

Sono stati condotti studi pre-clinici nei roditori, nei conigli e nelle scimmie con una sospensione di dimetilfumarato (dimetilfumarato in 0,8% di idrossipropilmetilcellulosa) somministrata mediante gavaggio orale. Lo studio cronico sul cane è stato condotto con la somministrazione della capsula di dimetilfumarato per via orale.

Dopo la somministrazione orale ripetuta di dimetilfumarato nei topi, nei ratti, nei cani e nelle scimmie sono state osservate alterazioni renali. È stata osservata in tutte le specie la rigenerazione dell'epitelio tubulare renale, indicativa della lesione. L'iperplasia tubulare renale è stata osservata nei ratti che hanno ricevuto il trattamento per tutta la vita (studio di 2 anni). Nei cani e nelle scimmie è stata osservata atrofia corticale, e necrosi di singole cellule e fibrosi interstiziale sono state osservate nelle scimmie che hanno ricevuto dosi orali giornaliere di dimetilfumarato per 12 mesi, a 6 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non si conosce la rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo.

Nei testicoli dei ratti e dei cani è stata osservata la degenerazione dell'epitelio seminifero. I risultati sono stati osservati approssimativamente alla dose raccomandata nei ratti ed a 6 volte la dose raccomandata nei cani (in base all'AUC). Non si conosce la rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo.

I risultati nel prestomaco dei topi e dei ratti sono stati iperplasia epiteliale squamosa unita a ipercheratosi; infiammazione; e papilloma e carcinoma a cellule squamose in studi della durata di 3 mesi o superiore. Non esiste una controparte umana del prestomaco dei topi e dei ratti.

Tossicità riproduttiva

La somministrazione orale del dimetilfumarato ai ratti maschi a 75, 250 e 375 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento non ha avuto effetti sulla fertilità maschile fino alla dose più alta testata (almeno 2 volte la dose raccomandata in base all'AUC). La somministrazione orale del dimetilfumarato alle femmine di ratto a 25, 100 e 250 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento, e continuando fino al 7° giorno di gestazione, ha indotto la riduzione del numero dei cicli di estro per 14 giorni e ha incrementato il numero di animali con diestro prolungato alla dose più alta testata (11 volte la dose raccomandata in base all'AUC). Queste alterazioni non hanno tuttavia avuto alcun

effetto sulla fertilità o sul numero di feti vitali prodotti.

È stato dimostrato che il dimetilfumarato attraversa la membrana placentare e entra nel sangue fetale dei ratti e dei conigli, con rapporti di concentrazione plasmatica fetale-materna compresi tra 0,48 e 0,64 e 0,1, rispettivamente. Non sono state osservate malformazioni nei ratti o nei conigli a qualsiasi dose di dimetilfumarato. La somministrazione di dimetilfumarato a dosi orali di 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha prodotto effetti avversi materni a 4 volte la dose raccomandata in base all'AUC, e basso peso fetale e ritardo dell'ossificazione (metatarsi e falangi degli arti posteriori) a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Il peso fetale inferiore e il ritardo dell'ossificazione sono stati considerati secondari alla tossicità materna (riduzione di peso corporeo e di consumo di cibo).

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 75 e 150 mg/kg/die alle coniglie gravide durante l'organogenesi non ha avuto alcun effetto sullo sviluppo embriofetale e ha prodotto un peso materno ridotto a 7 volte la dose raccomandata e l'aumento dell'aborto a 16 volte la dose raccomandata, in base all'AUC.

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte durante la gravidanza e l'allattamento ha prodotto pesi corporei ridotti nelle figliate F1, e ritardi nella maturazione sessuale nei maschi F1 a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non sono emersi effetti sulla fertilità nelle figliate F1. Il peso corporeo inferiore delle figliate è stato considerato secondario alla tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Microcompresse con rivestimento enterico

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Talco
Silice, idrofoba colloidale
Magnesio stearato
Trietil citrato
Acido metacrilico – copolimero metilmetacrilato (1:1)
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (1:1) dispersione 30%
Simeticone
Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Blu Brillante FCF (E133)
Ossido di ferro giallo (E172)

Stampa sulla capsula (inchiostro nero)

Shellac
Idrossido di potassio
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Capsule rigide gastroresistenti da 120 mg: 4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare i blister nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule da 120 mg: 14 capsule in confezioni blister di PVC/PE/PVDC-PVC alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/837/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 240 mg capsule rigide gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 240 mg di dimetilfumarato (dimethylis fumaras).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Capsula rigida gastroresistente verde, stampata con 'BG-12 240 mg'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tecfidera è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulle popolazioni per le quali l'efficacia è stata dimostrata).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la sorveglianza di un medico esperto nel trattamento della patologia.

Posologia

La dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno.

La riduzione temporanea della dose a 120 mg due volte al giorno può ridurre l'insorgenza di rossore (flushing) e di reazioni avverse gastrointestinali. Entro 1 mese, deve essere ripresa la dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno.

Tecfidera deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2). L'assunzione di Tecfidera con il cibo può migliorare la tollerabilità in quei pazienti che possono essere soggetti a rossore o a reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Persone anziane

Gli studi clinici su Tecfidera hanno incluso un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 55 anni e non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per poter determinare se questi rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.2). Sulla base del meccanismo d'azione del principio attivo non vi è alcuna ragione teorica per cui siano necessari aggiustamenti della dose negli anziani.

Compromissione renale ed epatica

Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale o epatica. Sulla base degli studi di farmacologia clinica, non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con grave compromissione renale o grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tecfidera nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non esiste un utilizzo rilevante di Tecfidera nei bambini di età inferiore ai 10 anni nella sclerosi multipla.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La capsula o il suo contenuto non devono essere schiacciati, divisi, disciolti, succhiati o masticati, dato che il rivestimento enterico delle microcompresse previene gli effetti irritanti sull'intestino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esami del sangue/analisi di laboratorio

Tecfidera può diminuire la conta linfocitaria (vedere paragrafo 4.8). Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con pre-esistente conta linfocitaria bassa ed è necessario usare cautela quando questi pazienti vengono trattati. Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, deve essere disponibile una conta ematica completa recente (cioè entro i 6 mesi). Si raccomanda inoltre di effettuare una valutazione della conta ematica completa dopo 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi e come clinicamente indicato.

Negli studi clinici sono state osservate alterazioni degli analisi di laboratorio per la funzionalità renale ed epatica in soggetti trattati con Tecfidera (vedere paragrafo 4.8). Le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono note. Valutazioni della funzionalità renale (ad es. creatinina, urea nel sangue e analisi delle urine) e della funzionalità epatica (ad es. alanina-aminotransferasi, ALT e aspartato-aminotransferasi, AST) sono raccomandati prima dell'inizio della terapia, dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi e come clinicamente indicato.

Compromissione renale ed epatica grave

Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale grave o con compromissione epatica grave ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Grave patologia gastrointestinale attiva

Tecfidera non è stato studiato nei pazienti affetti da grave malattia gastrointestinale attiva ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti.

Rossore

Negli studi clinici, il 34% dei pazienti trattati con Tecfidera è stato affetto da rossore. Nella maggior parte dei pazienti affetti da rossore, questo è stato di grado lieve o moderato.

Negli studi clinici, 3 pazienti su un totale di 2.560 trattati con Tecfidera sono stati affetti da sintomi gravi di rossore, probabilmente riconducibili a reazioni di ipersensibilità o anafilattoidi. Questi eventi

non sono stati pericolosi per la vita, ma hanno richiesto l'ospedalizzazione. I medici prescrittori e i pazienti devono essere consapevoli di questa possibilità nel caso di gravi reazioni di rossore (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

Infezioni

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza di infezioni (60% rispetto a 58%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati con Tecfidera o placebo, rispettivamente. Non è stato osservato un incremento dell'incidenza di infezioni gravi in pazienti con conta linfocitaria $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$. Durante il trattamento con Tecfidera negli studi sulla sclerosi multipla controllati verso placebo, la conta linfocitaria media è diminuita del 30% circa rispetto al valore basale a un anno, con una successiva fase di stabilizzazione (vedere paragrafo 4.8). La conta linfocitaria media è rimasta entro i limiti normali. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Tecfidera e si devono rivalutare i benefici ed i rischi prima di iniziare nuovamente la terapia. I pazienti in trattamento con Tecfidera devono essere avvisati di segnalare i sintomi di infezioni al medico. I pazienti con infezioni gravi non devono iniziare il trattamento con Tecfidera fino alla risoluzione della(e) infezione(i).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tecfidera non è stato studiato in associazione con terapie antineoplastiche o immunosoppressive ed è perciò necessario usare cautela durante la somministrazione concomitante. Negli studi clinici sulla sclerosi multipla, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi somministrati per via endovenosa non è stato associato ad un aumento clinicamente rilevante dell'infezione.

La vaccinazione durante il trattamento con Tecfidera non è stata valutata. Non è noto se il trattamento con Tecfidera possa ridurre l'efficacia di alcuni vaccini. I vaccini vivi potrebbero comportare un rischio aumentato di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti trattati con Tecfidera a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per l'individuo.

Durante il trattamento con Tecfidera, deve essere evitato l'utilizzo concomitante di altri derivati dell'acido fumarico (topici o sistemici).

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato dalle esterasi prima di raggiungere la circolazione sistemica e un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Non sono stati identificati potenziali rischi di interazioni farmacologiche dagli studi *in vitro* dell'inibizione e dell'induzione del CYP, da uno studio delle p-glicoproteine o dagli studi del legame con le proteine del dimetilfumarato e del monometilfumarato (un metabolita primario del dimetilfumarato).

Medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con sclerosi multipla, quali l'interferone beta-1a e il glatiramer acetato somministrati per via intramuscolare, sono stati testati clinicamente per le interazioni potenziali con il dimetilfumarato e non hanno modificato il profilo farmacocinetico del dimetilfumarato.

In uno studio condotto su volontari sani, la somministrazione di 325 mg (o equivalente) di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico, 30 minuti prima di Tecfidera, nel corso di 4 giorni di somministrazione, non ha modificato il profilo farmacocinetico di Tecfidera e ha ridotto l'insorgenza e la gravità del rossore (flushing). Tuttavia, l'uso a lungo termine dell'acido acetilsalicilico non è raccomandato per il trattamento del rossore. I rischi potenziali associati alla terapia con acido acetilsalicilico devono essere presi in considerazione prima della somministrazione concomitante con Tecfidera (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

La terapia concomitante con medicinali nefrotossici (come aminoglicosidi, diuretici, FANS o litio) può aumentare potenziali reazioni avverse renali (ad es. proteinuria) nei pazienti trattati con Tecfidera

(vedere paragrafo 4.8).

Il consumo di quantità moderate di alcol non ha modificato l'esposizione a Tecfidera e non è stato associato a un aumento delle reazioni avverse. Il consumo di elevate quantità di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume) può provocare un aumento dei tassi di dissoluzione di Tecfidera e può, quindi, accrescere la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali.

Gli studi *in vitro* dell'induzione del CYP non hanno dimostrato un'interazione tra Tecfidera e i contraccettivi orali. Non sono stati effettuati studi *in vivo* sull'interazione con i contraccettivi orali. Anche se non è attesa un'interazione, devono essere prese in considerazione misure contraccettive non-ormonali con Tecfidera (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati o sono disponibili dati in quantità limitata sull'uso del dimetilfumarato nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti negli animali hanno dimostrato la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tecfidera non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi appropriati (vedere paragrafo 4.5). Tecfidera deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se il dimetilfumarato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/gli infanti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o la terapia con Tecfidera. Devono essere presi in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Tecfidera sulla fertilità umana. I dati forniti dagli studi preclinici non suggeriscono che il dimetilfumarato sarebbe associato ad un aumento del rischio di riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 10\%$) per i pazienti trattati con Tecfidera sono state il rossore (*flushing*) e gli eventi gastrointestinali (cioè diarrea, nausea, dolore addominale, dolore addominale superiore). Rossore ed eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e nei pazienti soggetti a rossore ed eventi gastrointestinali, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Tecfidera. Le reazioni avverse segnalate più comunemente che hanno condotto ad interruzione della terapia (incidenza $>1\%$) nei pazienti trattati con Tecfidera sono state il rossore (3%) e gli eventi gastrointestinali (4%).

Negli studi clinici controllati con placebo e non controllati, 2.468 pazienti in totale hanno ricevuto Tecfidera e sono stati seguiti per periodi fino a 4 anni con un'esposizione complessiva equivalente a 3.588 anni-persona. Circa 1.056 pazienti hanno ricevuto più di 2 anni di terapia con Tecfidera. L'esperienza negli studi clinici non controllati è coerente con l'esperienza negli studi clinici controllati con placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella di seguito sono riportate le reazioni avverse che sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto ai pazienti trattati con placebo. Questi dati derivano da 2 studi clinici registrativi di Fase 3, in doppio cieco, controllati verso placebo, con un totale di 1.529 pazienti trattati con Tecfidera per un massimo di 24 mesi, con un'esposizione complessiva di 2.371 anni-persona (vedere paragrafo 5.1). Le frequenze descritte nella tabella sotto sono basate su 769 pazienti trattati con Tecfidera 240 mg due volte al giorno e 771 pazienti trattati con il placebo.

Le reazioni avverse sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfocitopenia	Comune
	Leucopenia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di bruciore	Comune
Patologie vascolari	Rossore (<i>flushing</i>)	Molto comune
	Vampata di calore	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale superiore	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dispepsia	Comune
	Gastrite	Comune
	Patologia gastrointestinale	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Eritema	Comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Comune
Esami diagnostici	Chetoni nelle urine	Molto comune
	Albumina urinaria presente	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rossore

Negli studi clinici controllati con placebo, l'incidenza del rossore (*flushing*) (34% verso 4%) e delle vampate di calore (7% verso 2%) è risultata aumentata nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con il placebo, rispettivamente. Il flushing è in genere descritto come rossore o vampate di calore, ma può includere altri eventi (ad es. calore, arrossamento, prurito e sensazione di bruciore). Gli eventi di flushing tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che ne sono affetti, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Tecfidera. In pazienti affetti da rossore, la maggior parte ha avuto eventi di rossore di grado lieve o moderato. Complessivamente, il 3% dei pazienti trattati con Tecfidera ha interrotto il trattamento a causa di rossore. L'incidenza di rossore grave, che può essere caratterizzato da eritema generalizzato, eruzione cutanea e/o prurito, è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti trattati con Tecfidera (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Gastrointestinali

L'incidenza degli eventi gastrointestinali (ad es. diarrea [14% verso 10%], nausea [12% verso 9%], dolore addominale superiore [10% verso 6%], dolore addominale [9% verso 4%], vomito [8% verso 5%] e dispepsia [5% verso 3%]) è risultata aumentata nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con placebo, rispettivamente. Gli eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che ne sono affetti, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Tecfidera. Nella maggior parte dei pazienti che hanno avuto eventi gastrointestinali, questi sono stati di grado lieve o moderato. Il 4% dei pazienti trattati con Tecfidera ha interrotto la terapia a causa degli eventi gastrointestinali. L'incidenza di eventi gastrointestinali gravi, comprese gastroenterite e gastrite, è stata osservata nell'1% dei pazienti trattati con Tecfidera (vedere paragrafo 4.2).

Transaminasi epatiche

Negli studi controllati verso placebo, sono stati osservati incrementi delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei pazienti in cui si sono verificati questi aumenti, le transaminasi epatiche erano <3 volte il limite superiore di norma (ULN). La maggiore incidenza degli incrementi delle transaminasi epatiche nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto al placebo è stata osservata soprattutto durante i primi 6 mesi di terapia. Incrementi dell'alanina-aminotransferasi e dell'aspartato-aminotransferasi (AST) ≥ 3 volte ULN, sono stati osservati rispettivamente nel 5% e nel 2% dei pazienti trattati con placebo e nel 6% e nel 2% dei pazienti trattati con Tecfidera. Non sono stati osservati incrementi delle transaminasi ≥ 3 volte ULN con incrementi concomitanti della bilirubina totale >2 volte ULN. Le interruzioni della terapia dovute a transaminasi epatiche elevate sono state <1% e simili nei pazienti trattati con Tecfidera o placebo.

Renali

Negli studi controllati verso placebo, l'incidenza di proteinuria è risultata superiore nei pazienti trattati con Tecfidera (9%) rispetto al placebo (7%). L'incidenza complessiva degli eventi avversi renali e urinari è stata simile per i pazienti trattati con Tecfidera e con placebo. Non sono stati segnalati casi di insufficienza renale grave. Dall'analisi delle urine risulta che la percentuale dei pazienti con valori proteici di 1+ o superiori è simile per i pazienti trattati con Tecfidera (43%) e i pazienti trattati con il placebo (40%). Tipicamente, le osservazioni di laboratorio di proteinuria non sono risultate progressive. Rispetto ai pazienti trattati con il placebo, è stato osservato l'aumento della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) nei pazienti trattati con Tecfidera, compresi quelli che hanno manifestato 2 episodi consecutivi di proteinuria ($\geq 1+$).

Ematologiche

Negli studi clinici controllati verso placebo, nella maggior parte dei pazienti (>98%) i valori dei linfociti erano normali prima di iniziare la terapia. Una volta iniziato il trattamento con Tecfidera, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. In media, le conte linfocitarie sono diminuite del 30% circa rispetto al valore basale. Le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste entro i limiti normali. Conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/l$ sono state osservate in <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 6% dei pazienti trattati con Tecfidera. Una conta linfocitaria $<0,2 \times 10^9/l$ è stata osservata in un (1) paziente trattato con Tecfidera e in nessun paziente trattato con placebo. L'incidenza di infezioni (58% rispetto a 60%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati con placebo o con Tecfidera. Non è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni e di infezioni gravi nei pazienti con conte linfocitarie $<0,8 \times 10^9/l$ o $<0,5 \times 10^9/l$. Un aumento transitorio delle conte medie degli eosinofili è stato osservato durante i primi 2 mesi di terapia.

Anormalità di laboratorio

Negli studi clinici controllati con placebo, la misurazione dei chetoni nelle urine (1+ o superiore) è risultata superiore nei pazienti trattati con Tecfidera (45%) rispetto al placebo (10%). Non sono state osservate conseguenze impreviste negli studi clinici.

I livelli di 1,25-diidrossivitamina D sono diminuiti nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con placebo (diminuzione della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 25% rispetto al 15%, rispettivamente) e i livelli di paratormone (PTH) sono saliti nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con il placebo (aumento della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 29% rispetto al 15%, rispettivamente). I valori medi per entrambi i parametri sono rimasti entro il range normale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX09

Meccanismo d'azione

Il meccanismo con cui il dimetilfumarato esercita gli effetti terapeutici nella sclerosi multipla non è pienamente compreso. Gli studi preclinici indicano che le risposte farmacodinamiche del dimetilfumarato risultano principalmente mediate attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato). È stato dimostrato che nei pazienti il dimetilfumarato provoca la sovraregolazione (*upregulation*) dei geni antiossidanti Nrf2-dipendenti (ad es. NAD(P)H deidrogenasi, chinone 1; [NQO1]).

Effetti farmacodinamici

Effetti sul sistema immunitario

Negli studi preclinici e clinici, Tecfidera ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie e immunomodulatorie. Il dimetilfumarato e il monometilfumarato, il principale metabolita del dimetilfumarato, hanno ridotto significativamente l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori nei modelli preclinici. Negli studi clinici condotti su pazienti affetti da psoriasi, il dimetilfumarato ha influito sui fenotipi linfocitari tramite una sottoregolazione (*down-regulation*) dei profili delle citochine pro-infiammatorie (T_H1, T_H17), e ha favorito la produzione delle citochine anti-infiammatorie (T_H2). Il dimetilfumarato ha dimostrato un'attività terapeutica in molteplici modelli di lesione infiammatoria e neuroinfiammatoria. Negli studi di Fase 3, durante il trattamento con Tecfidera, la conta linfocitaria media è diminuita in media del 30% circa rispetto al valore basale nel corso del primo anno, con una successiva fase di stabilizzazione.

Effetto sul sistema cardiovascolare

In uno studio sull'intervallo QT corretto (QTc), dosi singole di Tecfidera 240 mg o 360 mg confrontate versus placebo non hanno avuto alcun effetto sull'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 2 anni, [Studio 1 (DEFINE) con 1.234 soggetti e Studio 2 (CONFIRM) con 1.417 soggetti] in soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR). In questi studi non sono stati inclusi soggetti con forme progressive di sclerosi multipla. L'efficacia (vedere la tabella sotto) e la sicurezza sono state dimostrate in soggetti con punteggi della scala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Scala espansa dello stato di disabilità) compresi tra 0 e 5 incluso, che avevano avuto almeno 1 recidiva durante l'anno precedente la randomizzazione o, entro 6 settimane dalla randomizzazione, avevano una risonanza magnetica dell'encefalo (MRI) che dimostrasse almeno una lesione captante gadolinio (Gd+). Nello Studio 2 è stato incluso un braccio di confronto a singolo cieco (*rater-blinded*, cioè il medico/lo sperimentatore dello studio che valuta la risposta al trattamento nello studio era in condizioni di cecità) di trattamento con glatiramer acetato (GA) .

Nello Studio 1, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 39 anni, durata della patologia 7,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,0. Inoltre, il 16% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS >3,5, il 28% aveva ≥2 ricadute nell'anno precedente e il 42% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte MRI, il 36% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 1,4).

Nello Studio 2, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali: età 37 anni, durata della patologia 6,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,5. Inoltre il 17% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS >3,5, il 32% aveva ≥2 ricadute nell'anno precedente e il 30% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte MRI, il 45% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 2,4).

Rispetto al placebo, i soggetti trattati con Tecfidera hanno avuto una riduzione clinicamente e statisticamente significativa su: la proporzione di soggetti con ricaduta a 2 anni, endpoint primario dello Studio 1; il tasso annualizzato di ricaduta a 2 anni, endpoint primario dello Studio 2.

Il tasso annualizzato di ricaduta per glatiramer acetato e placebo è stato pari a 0,286 e 0,401 rispettivamente nello Studio 2, corrispondente a una riduzione del 29% (p=0,013), che è coerente con le informazioni prescrittive approvate.

	DEFINE	CONFIRM
--	---------------	----------------

	Placebo	Tecfidera 240 mg due volte al giorno	Placebo	Tecfidera 240 mg due volte al giorno	Glatiramer acetato
Endpoint clinici^a					
N. soggetti	408	410	363	359	350
Tasso annualizzato di ricaduta	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rate Ratio (RR, rapporto tra i tassi) (IC 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporzione di pazienti con ricaduta	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hazard Ratio (HR, rapporto tra i rischi) (IC 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hazard Ratio (IC 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hazard Ratio (IC 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endpoint di risonanza magnetica (MRI)^b					
N. soggetti	165	152	144	147	161
Numero medio (mediano) di lesioni, nuove o recentemente ingranditesi in T2 nel corso di 2 anni	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Mean Ratio (MR, rapporto tra le medie) delle lesioni (IC 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numero medio (mediano) di lesioni captanti Gadolinio (Gd) a 2 anni	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (OR, rapporto degli odds) (IC 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numero medio (mediano) di nuove lesioni ipointense in T1 nel corso di 2 anni	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Mean Ratio delle lesioni (IC 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aTutte le analisi degli endpoint clinici erano secondo intenzione di trattamento (ITT, intent-to-treat);

^bL'analisi MRI ha utilizzato la coorte MRI

*Valore P < 0,05; **Valore P < 0,01; ***Valore P < 0,0001; #non statisticamente significativo

Efficacia nei pazienti con alta attività di malattia:

Un effetto consistente del trattamento sulle ricadute è stato osservato in un sottogruppo di pazienti con alta attività di malattia, mentre non è stato stabilito chiaramente l'effetto sul tempo alla progressione sostenuta della disabilità a 3 mesi. A causa del disegno degli studi, l'alta attività di malattia era definita nel modo seguente:

- Pazienti con 2 o più ricadute in un anno e con una o più lesioni captanti Gadolinio (Gd) alla risonanza magnetica (MRI) dell'encefalo (n=42 nello studio DEFINE; n=51 nello studio CONFIRM) o,
- Pazienti che non hanno risposto ad un ciclo completo e adeguato (almeno un anno di trattamento) di beta-interferone, avendo avuto almeno 1 ricaduta nell'anno precedente in corso di terapia e almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (MRI) del cranio o almeno una (1) lesione captante Gadolinio (Gd), o pazienti con un tasso di recidiva invariato o maggiore nell'anno precedente rispetto ai 2 anni precedenti (n=177 nello studio DEFINE; n=141 nello studio CONFIRM).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tecfidera in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrato per via orale, Tecfidera (dimetilfumarato) subisce una rapida idrolisi presistemica mediata da esterasi e viene convertito in monometilfumarato, il suo metabolita principale, anch'esso attivo. Il dimetilfumarato non è quantificabile nel plasma a seguito di somministrazione orale di Tecfidera. Pertanto, tutte le analisi farmacocinetiche relative al dimetilfumarato sono state effettuate con concentrazioni plasmatiche di monometilfumarato. I dati farmacocinetici sono stati ottenuti in soggetti con sclerosi multipla e in volontari sani.

Assorbimento

Il T_{max} del monometilfumarato è compreso tra 2 e 2,5 ore. Poiché le capsule rigide gastroresistenti di Tecfidera contengono microcompresse, che sono protette da un rivestimento enterico, l'assorbimento non inizia fino a quando queste non lasciano lo stomaco (in genere meno di 1 ora). Dopo la somministrazione con il cibo di 240 mg due volte al giorno, il picco mediano (C_{max}) è stato di 1,72 mg/l e l'esposizione complessiva (AUC, area sotto la curva) è stata 8,02 h.mg/l nei soggetti con sclerosi multipla. Complessivamente, la C_{max} e l'AUC sono aumentate approssimativamente in modo proporzionale alla dose nel range di dosi studiato (da 120 mg a 360 mg). In soggetti con sclerosi multipla, sono state somministrate due dosi di 240 mg a distanza di 4 ore nell'ambito di un regime posologico di somministrazione tre volte al giorno. Questo ha prodotto un accumulo minimo di esposizione con conseguente aumento della C_{max} mediana del 12% rispetto alla somministrazione due volte al giorno (1,72 mg/l per due volte al giorno rispetto a 1,93 mg/l per tre volte al giorno) senza implicazioni per la sicurezza.

Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione del dimetilfumarato. Tuttavia Tecfidera deve essere assunto con il cibo a causa della migliore tollerabilità relativamente al rossore o agli eventi avversi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione dopo la somministrazione orale di Tecfidera 240 mg varia tra 60 L e 90 L. Il legame del monometilfumarato alle proteine plasmatiche umane è in genere compreso tra il 27% e il 40%.

Biotrasformazione

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato con meno dello 0,1% della dose escreto nelle urine come dimetilfumarato non modificato. Il dimetilfumarato viene inizialmente metabolizzato dalle esterasi, che sono ubiquitarie nell'apparato gastrointestinale, nel sangue e nei tessuti, prima di raggiungere la circolazione sistemica. Un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Un studio sulla singola dose di 240 mg di ¹⁴C-dimetilfumarato ha identificato il glucosio come il metabolita predominante nel plasma umano. Altri metaboliti circolanti comprendevano l'acido fumarico, l'acido citrico e il monometilfumarato. Il metabolismo dell'acido fumarico a valle del suddetto percorso metabolico avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, con esalazione di anidride carbonica (CO₂) che funge da via principale di eliminazione.

Eliminazione

L'esalazione di CO₂ è la principale via di eliminazione del dimetilfumarato e rappresenta il 60% della dose. L'eliminazione renale e fecale sono vie di eliminazione secondarie, e rappresentano rispettivamente il 15,5% e lo 0,9% della dose.

L'emivita terminale del monometilfumarato è breve (circa 1 ora) e nessuna quantità di monometilfumarato circolante è presente a 24 ore nella maggior parte dei soggetti. L'accumulo del farmaco progenitore o del monometilfumarato non avviene con dosi multiple di dimetilfumarato al regime terapeutico.

Linearità

L'esposizione al dimetilfumarato aumenta in un modo approssimativamente proporzionale alla dose con dosi singole e multiple nel range posologico studiato compreso tra 120 mg e 360 mg.

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

In base ai risultati dell'analisi della varianza (ANOVA), il peso corporeo è la principale covariata di esposizione (secondo la C_{max} e l'AUC) nei soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR), ma non ha influito sulle misurazioni della sicurezza e dell'efficacia valutate negli studi clinici.

Il sesso e l'età non hanno avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del dimetilfumarato. La farmacocinetica nei pazienti di età a partire dai 65 anni non è stata studiata.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica nei pazienti sotto l'età di 18 anni non è stata studiata.

Compromissione renale

Poiché la via renale è una via secondaria di eliminazione per il dimetilfumarato che rappresenta meno del 16% della dose somministrata, non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Poiché il dimetilfumarato e il monometilfumarato vengono metabolizzati dalle esterasi, senza il coinvolgimento del sistema del CYP450, non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse descritte ai paragrafi di seguito sulla Tossicologia e sulla Tossicità riproduttiva

non sono state osservate negli studi clinici, ma sono state osservate negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli dell'esposizione clinica.

Mutagenesi

Il dimetilfumarato e il mono-metilfumarato sono risultati negativi in una batteria di test *in vitro* (test di Ames, test delle aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi). Il dimetilfumarato è risultato negativo nel test del micronucleo del ratto *in vivo*.

Carcinogenesi

Gli studi di carcinogenicità del dimetilfumarato sono stati condotti per un massimo di 2 anni nei topi e nei ratti. Il dimetilfumarato è stato somministrato per via orale a dosi di 25, 75, 200 e 400 mg/kg/die ai topi, e a dosi di 25, 50, 100 e 150 mg/kg/die ai ratti. Nei topi, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 75 mg/kg/die, un'esposizione equivalente (AUC) alla dose umana raccomandata. Nei ratti, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 100 mg/kg/die, un'esposizione circa 3 volte superiore alla dose umana raccomandata. Non si conosce la rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo.

L'incidenza di papilloma e carcinoma a cellule squamose nella parte non ghiandolare dello stomaco (prestomaco) è risultata aumentata ad un'esposizione equivalente alla dose umana raccomandata nei topi e ad un'esposizione al di sotto della dose umana raccomandata nei ratti (in base all'AUC). Non esiste una controparte umana del prestomaco dei roditori.

Tossicologia

Sono stati condotti studi pre-clinici nei roditori, nei conigli e nelle scimmie con una sospensione di dimetilfumarato (dimetilfumarato in 0,8% di idrossipropilmetilcellulosa) somministrata mediante gavaggio orale. Lo studio cronico sul cane è stato condotto con la somministrazione della capsula di dimetilfumarato per via orale.

Dopo la somministrazione orale ripetuta di dimetilfumarato nei topi, nei ratti, nei cani e nelle scimmie sono state osservate alterazioni renali. È stata osservata in tutte le specie la rigenerazione dell'epitelio tubulare renale, indicativa della lesione. L'iperplasia tubulare renale è stata osservata nei ratti che hanno ricevuto il trattamento per tutta la vita (studio di 2 anni). Nei cani e nelle scimmie è stata osservata atrofia corticale, e necrosi di singole cellule e fibrosi interstiziale sono state osservate nelle scimmie che hanno ricevuto dosi orali giornaliere di dimetilfumarato per 12 mesi, a 6 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non si conosce la rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo.

Nei testicoli dei ratti e dei cani è stata osservata la degenerazione dell'epitelio seminifero. I risultati sono stati osservati approssimativamente alla dose raccomandata nei ratti ed a 6 volte la dose raccomandata nei cani (in base all'AUC). Non si conosce la rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo.

I risultati nel prestomaco dei topi e dei ratti sono stati iperplasia epiteliale squamosa unita a ipercheratosi; infiammazione; e papilloma e carcinoma a cellule squamose in studi della durata di 3 mesi o superiore. Non esiste una controparte umana del prestomaco dei topi e dei ratti.

Tossicità riproduttiva

La somministrazione orale del dimetilfumarato ai ratti maschi a 75, 250 e 375 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento non ha avuto effetti sulla fertilità maschile fino alla dose più alta testata (almeno 2 volte la dose raccomandata in base all'AUC). La somministrazione orale del dimetilfumarato alle femmine di ratto a 25, 100 e 250 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento, e continuando fino al 7° giorno di gestazione, ha indotto la riduzione del numero dei cicli di estro per 14 giorni e ha incrementato il numero di animali con diestro prolungato alla dose più alta testata (11 volte la dose raccomandata in base all'AUC). Queste alterazioni non hanno tuttavia avuto alcun

effetto sulla fertilità o sul numero di feti vitali prodotti.

È stato dimostrato che il dimetilfumarato attraversa la membrana placentare e entra nel sangue fetale dei ratti e dei conigli, con rapporti di concentrazione plasmatica fetale-materna compresi tra 0,48 e 0,64 e 0,1, rispettivamente. Non sono state osservate malformazioni nei ratti o nei conigli a qualsiasi dose di dimetilfumarato. La somministrazione di dimetilfumarato a dosi orali di 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha prodotto effetti avversi materni a 4 volte la dose raccomandata in base all'AUC, e basso peso fetale e ritardo dell'ossificazione (metatarsi e falangi degli arti posteriori) a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Il peso fetale inferiore e il ritardo dell'ossificazione sono stati considerati secondari alla tossicità materna (riduzione di peso corporeo e di consumo di cibo).

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 75 e 150 mg/kg/die alle coniglie gravide durante l'organogenesi non ha avuto alcun effetto sullo sviluppo embriofetale e ha prodotto un peso materno ridotto a 7 volte la dose raccomandata e l'aumento dell'aborto a 16 volte la dose raccomandata, in base all'AUC.

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte durante la gravidanza e l'allattamento ha prodotto pesi corporei ridotti nelle figliate F1, e ritardi nella maturazione sessuale nei maschi F1 a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non sono emersi effetti sulla fertilità nelle figliate F1. Il peso corporeo inferiore delle figliate è stato considerato secondario alla tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Microcompresse con rivestimento enterico

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Talco
Silice, idrofoba colloidale
Magnesio stearato
Trietil citrato
Acido metacrilico – copolimero metilmetacrilato (1:1)
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (1:1) dispersione 30%
Simeticone
Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Blu Brillante FCF (E133)
Ossido di ferro giallo (E172)

Stampa sulla capsula (inchiostro nero)

Shellac
Idrossido di potassio
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Capsule rigide gastroresistenti da 240 mg: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare i blister nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule da 240 mg: 56 o 168 capsule in confezioni blister di PVC/PE/PVDC-PVC alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Biogen Idec (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
DK-3400 Hillerod
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 120 mg capsule rigide gastroresistenti
Dimetilfumarato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 120 mg di dimetilfumarato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/837/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tecfidera 120 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER TERMOSIGILLATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 120 mg capsule rigide gastroresistenti
Dimetilfumarato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Mattino
Sera
lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

Sole come simbolo

Luna come simbolo

capsula da 120 mg
14 capsule rigide gastroresistenti

Uso orale

Ogni capsula contiene 120 mg di dimetilfumarato

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

Medicinale soggetto a prescrizione medica

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

FOGLIO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 120 mg
dimethylis fumaras

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 240 mg capsule rigide gastroresistenti
Dimetilfumarato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 240 mg di dimetilfumarato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 capsule rigide gastroresistenti
168 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tecfidera 240 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER TERMOSIGILLATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 240 mg capsule rigide gastroresistenti
Dimetilfumarato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Mattino
Sera
lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

Sole come simbolo

Luna come simbolo

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

FOGLIO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 240 mg
dimethylis fumaras

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Tecfidera 120 mg capsule rigide gastroresistenti Tecfidera 240 mg capsule rigide gastroresistenti Dimetilfumarato (dimethylis fumaras)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Tecfidera e a cosa serve
2. Che cosa deve sapere prima di prendere Tecfidera
3. Come prendere Tecfidera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tecfidera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tecfidera e a cosa serve

Che cos'è Tecfidera

Tecfidera è un medicinale che contiene il principio attivo **dimetilfumarato**.

A che cosa serve Tecfidera

Tecfidera è utilizzato per trattare la sclerosi multipla (SM) recidivante-rimettente.

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica che interessa il sistema nervoso centrale (SNC), compresi il cervello e il midollo spinale. La SM recidivante-rimettente è caratterizzata da attacchi ripetuti (recidive) dei sintomi che interessano il sistema nervoso. I sintomi variano da paziente a paziente, ma comprendono in genere difficoltà di deambulazione, sensazione di squilibrio e difficoltà della vista. Questi sintomi possono scomparire completamente quando la recidiva si risolve, ma alcuni problemi possono rimanere.

Come funziona Tecfidera

Sembra che Tecfidera agisca impedendo al sistema di difesa del corpo di danneggiare il cervello e il midollo spinale. Questo può anche contribuire a ritardare il peggioramento futuro della sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tecfidera

Non prenda Tecfidera:

- **se è allergico al dimetilfumarato** o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Tecfidera può influire sul **numero dei globuli bianchi nel sangue**, sui **reni** e sul **fegato**. Prima di iniziare a prendere Tecfidera, il medico la sottoporrà ad un esame del sangue per contare il numero dei suoi globuli bianchi e controllerà che i suoi reni e il suo fegato funzionino correttamente. Il medico effettuerà gli esami periodicamente durante il trattamento.

Si rivolga al medico prima di prendere Tecfidera se ha:

- una malattia grave ai **reni**
- una malattia grave al **fegato**
- una malattia allo **stomaco** o all'**intestino**
- un'**infezione** grave (come la polmonite)

Bambini e adolescenti

Tecfidera **non deve essere utilizzato** nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di Tecfidera non sono note in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Tecfidera

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- Medicinali che contengono **esteri dell'acido fumarico** (fumarati) utilizzati per il trattamento della psoriasi.
- **Medicinali che influiscono sul sistema immunitario del corpo**, compresi **altri medicinali utilizzati per il trattamento della sclerosi multipla**, come fingolimod, natalizumab o mitoxantrone o alcuni trattamenti comunemente utilizzati per il **cancro**.
- **Medicinali che influiscono sui reni, compresi alcuni antibiotici** (utilizzati per il trattamento delle infezioni), **diuretici, alcuni tipi di analgesici** (come ibuprofene e altri anti-infiammatori simili e medicinali acquistati senza la prescrizione di un medico) e medicinali che contengono **litio**.
- **Contraccettivi orali** (chiamati anche “contraccettivi ormonali” o “**la pillola**”). Tecfidera può rendere i contraccettivi orali meno efficaci. Utilizzi una forma aggiuntiva di contraccezione (come un preservativo) mentre assume Tecfidera.
- Le **vaccinazioni** somministrate durante l'assunzione di Tecfidera possono essere meno efficaci del normale. L'assunzione di Tecfidera con certi tipi di vaccini (*vaccini vivi*) potrebbe provocarle un'infezione e deve essere quindi evitata.

Tecfidera con cibi, bevande e alcol

Il consumo di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume, ad es. liquori) maggiore di una piccola quantità (più di 50 ml) deve essere evitato entro un'ora dall'assunzione di Tecfidera, perché l'alcol può interagire con questo medicinale. Questo potrebbe causare infiammazione dello stomaco (gastrite), particolarmente nelle persone già soggette a gastrite.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non utilizzi Tecfidera se è in gravidanza, a meno che non ne abbia discusso con il medico.

Allattamento

Non è noto se gli ingredienti in Tecfidera passino nel latte materno. Tecfidera non deve essere

utilizzato durante l'allattamento. Il medico l'aiuterà a decidere se deve interrompere l'allattamento al seno o il trattamento con Tecfidera. Questo comporta la valutazione del beneficio dell'allattamento per il suo bambino rispetto al beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'effetto di Tecfidera sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari non è noto. Il medico le dirà se la sua malattia le consente di guidare veicoli e di utilizzare macchinari in modo sicuro.

3. Come prendere Tecfidera

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose iniziale

120 mg due volte al giorno.

Prenda questa dose iniziale per i primi 7 giorni, e prenda poi la dose regolare.

Dose regolare

240 mg due volte al giorno.

Ingerisca ogni capsula intera, con un po' d'acqua. Non deve dividere, schiacciare, disciogliere, succhiare o masticare la capsula, perché questo potrebbe aumentare alcuni effetti indesiderati.

Prenda Tecfidera con il cibo – può aiutare a ridurre alcuni effetti indesiderati più comuni (elencati al paragrafo 4).

Se prende più Tecfidera di quanto deve

Se ha preso troppe capsule, **si rivolga immediatamente al medico.**

Se dimentica di prendere Tecfidera

Se dimentica o salta una dose, **non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**

Può prendere la dose saltata se lascia trascorrere almeno 4 ore tra le dosi. Altrimenti attenda fino alla dose programmata successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Reazioni allergiche - queste non sono comuni e possono interessare *fino a 1 persona su 100*

L'arrossamento del viso o del corpo (*flushing*) è un effetto indesiderato molto comune (*può interessare più di 1 persona su 10*). Se tuttavia è affetto da arrossamento e ha uno qualsiasi di questi segni:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua
- respiro affannoso, difficoltà respiratorie o respiro corto

→ **Smetta di assumere Tecfidera e chiami immediatamente un medico.**

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono interessare più di *1 persona su 10*:

- arrossamento del viso o del corpo, sensazione di caldo, di forte calore, di bruciore o di prurito (*flushing*)
- feci molli (*diarrea*)
- sensazione di vomito imminente (*nausea*)
- mal di stomaco o crampi allo stomaco

→ **L'assunzione del medicinale con il cibo** può contribuire a ridurre gli effetti indesiderati sopra menzionati.

La presenza di sostanze chiamate chetoni, che sono prodotte naturalmente dal corpo, viene rivelata molto comunemente negli esami delle urine durante l'assunzione di Tecfidera.

Si rivolga al medico per informazioni su come gestire questi effetti indesiderati. Il medico può ridurre la sua dose. Non riduca la dose a meno che il medico non le dica di farlo.

Effetti indesiderati comuni

Questi possono interessare *fino a 1 persona su 10*:

- infiammazione del rivestimento dell'intestino (*gastroenterite*)
- vomito
- indigestione (*dispepsia*)
- infiammazione del rivestimento dello stomaco (*gastrite*)
- malattia gastrointestinale
- sensazione di bruciore
- vampata di calore, sensazione di calore
- pelle che prude (*prurito*)
- eruzione cutanea
- macchie rosa o rosse sulla pelle (*eritema*)

Effetti indesiderati comuni, che possono emergere dagli esami del sangue o delle urine

- bassi livelli di globuli bianchi (*linfocitopenia, leucopenia*) nel sangue. La riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue potrebbe indicare che il suo corpo è meno in grado di combattere un'infezione. Se ha un'infezione grave (come la polmonite), si rivolga immediatamente al medico.
- proteine (*albumina*) nelle urine
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato (*alanina-aminotransferasi, ALT e aspartato-aminotransferasi, AST*) nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tecfidera

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tecfidera

Il principio attivo è dimetilfumarato.

Tecfidera 120 mg: ogni capsula contiene 120 mg di dimetilfumarato.

Tecfidera 240 mg: ogni capsula contiene 240 mg di dimetilfumarato.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, talco, silice, idrofoba colloidale, magnesio stearato, trietilcitrato, copolimero acido metacrilico–metilmetacrilato (1:1), copolimero acido metacrilico–etilacrilato (1:1) dispersione 30%, simeticone, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, gelatina, titanio diossido (E171), Blu Brillante FCF (E133), ossido di ferro giallo (E172), shellac, idrossido di potassio e ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Tecfidera e contenuto della confezione

Tecfidera 120 mg capsule rigide gastroresistenti sono verdi e bianche e stampate con 'BG-12 120 mg' e sono disponibili in confezioni contenenti 14 capsule.

Tecfidera 240 mg capsule rigide gastroresistenti sono verdi e stampate con 'BG-12 240 mg' e sono disponibili in confezioni contenenti 56 o 168 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Regno Unito

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Biogen Idec Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 2191218

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen Idec Czech Republic
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen Idec Denmark A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

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

Eesti
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Idec Iberia SL
Tel: +34 91 310 7110

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
Luxembourg/Luxemburg
Biogen Idec Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Idec Hungary Kft
Tel: + 36 1 899 9883

Malta
Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland
Biogen Idec International B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge
Biogen Idec Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

Österreich
Biogen Idec Austria GmbH.
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Idec Poland sp. z o.o
Tel: +48 22 351 51 00

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

România
MEDISON PHARMA SRL
Tel: + 40 31 7104035

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

Slovenská republika
Biogen Idec (Slovak Republic) s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 769946

Sverige

BiogenIdec Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.