

fampridina

Accord Farmacêutica Ltda

Comprimido revestido de liberação prolongada

10 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fampridina

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestido de liberação prolongada de 10 mg: embalagens com 28 comprimidos.

USO VIA ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de fampridina 10 mg contém:

fampridina 10 mg

Excipientes: hipromelose, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, Opadry 03B58900 Branco: hipromelose, dióxido de titânio e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fampridina é indicado no tratamento de incapacidade de deambulação (caminhada) em pacientes com Esclerose Múltipla, para melhorar a capacidade de deambulação (caminhada).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos fase III, randomizados, duplo-cego, controlado por placebo (MS-F203 e MS-F204) demonstraram a eficácia de fampridina 10 mg na melhora da capacidade de deambulação em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente, secundariamente progressiva e primariamente progressiva. A maioria dos pacientes nesses estudos estava em uso de imunomoduladores (incluindo as interferonas, acetato de glatirâmer e natalizumabe), porém a magnitude da melhora da capacidade de locomoção foi independente da terapia concomitante. Não foram observadas diferenças na eficácia com base no grau de incapacidade, idade, sexo ou índice de massa corporal.

O endpoint primário foi a taxa de resposta na velocidade de caminhada, medida pelo Timed 25-foot Walk (T25FW), um teste quantitativo da capacidade para andar que tem demonstrado ser uma medida útil e confiável do complexo processo neurológico de caminhada. A análise da taxa de resposta determinou o número de pacientes que apresentaram melhora consistente na velocidade de andar durante o tratamento duplo-cego, ou seja, Timed Walk Responders. Um respondedor (responder) foi definido como um paciente que consistentemente teve uma velocidade maior ao caminhar por, pelo menos, três visitas de um total de quatro possíveis durante o período do tratamento duplo-cego em comparação ao valor máximo entre cinco visitas sem tratamento não-duplo-cego. O significado clínico do endpoint primário (timed walk response) foi validado, demonstrando uma associação significativa entre a melhora na velocidade de andar com a melhora da auto-avaliação do paciente na incapacidade de andar, nos 12 itens da Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS12). O questionário da MSWS12 mede a impressão do paciente quanto aos efeitos de sua incapacidade de andar relacionada a Esclerose Múltipla ao longo das duas semanas anteriores, na habilidade para executar série de atividades cotidianas como ficar em pé, subir escadas, mover-se ao redor da casa e fazer pequenas caminhadas fora de casa.

Uma parte significativamente maior de pacientes que tomaram fampridina 10 mg tiveram uma melhora consistente na velocidade de caminhada quando comparada aos pacientes que tomaram placebo, como medido pelo T25FW, (estudo MS-F203: 34,8% vs 8,3%, $p < 0,001$; estudo MS-F204: 42,9% vs 9,3%, $p < 0,001$). A taxa de resposta maior na coorte de fampridina foi observada em todos os tipos de Esclerose Múltipla incluídos nos estudos, independente de estarem em tratamento com DMTs (Disease Modifying Therapies) ou não. Os pacientes Timed Walk Responders também demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na média de velocidade de caminhada (ou seja, na magnitude da resposta de caminhada cronometrada) em comparação com placebo (resultados combinados: 25,3% vs 5,8%, $p < 0,001$), conforme relatado por porcentagem de mudança de pontuação da T25FW base. A melhora apareceu rapidamente (dentro de algumas semanas) após o início do tratamento.

Com base na mudança de pontos da MSWS-12, os pacientes Timed Walk Responders que tomaram fampridina também demonstraram uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa na capacidade de executar uma série de atividades cotidianas como ficar em pé, subir escadas, mover-se ao redor da casa e fazer pequenas caminhadas fora de casa. Da mesma forma, a pontuação no SIG (Subject Global Impression) e no CGI (Clinician Global Impression) demonstrou que os pacientes respondedores em uso de fampridina apresentaram uma melhora significativamente maior que os não-respondedores.

Também foram demonstradas melhoras significativas na força das pernas, medida pela Lower Extremity Manual Muscle Test (LEMMT), observada no grupo de tratamento com fampridina 10mg comparado ao placebo ($p < 0,003$) (estudo MS-F203). Além disso, os resultados combinados indicam uma redução significativa na escala de Ashworth ($p < 0,001$), que mede o grau de espasticidade muscular, no tratamento com fampridina em comparação ao grupo placebo.

Espera-se que pacientes com insuficiência renal leve apresentem 1,7 a 1,9 vezes as concentrações de fampridina observadas em pacientes com função renal normal. Fampridina é contraindicado para pacientes com insuficiência renal moderada a grave (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Goodman, A. D., Brown, T. R., Edwards, K. R., Krupp, L. B., Schapiro, R. T., Cohen, R., Marinucci, L. N. e Blight A. R., em nome dos investigadores MSF204. A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridine in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.*, 68: 494–502, 2010.

Goodman, A. D., Brown, T. R., Krupp, L. B., Schapiro, R. T., Schwid, S. R., Cohen, R., Marinucci, L. N. e Blight A. R., em nome dos investigadores MS-F203. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 373: 732-738, 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Mecanismo de ação: A fampridina é um bloqueador dos canais de potássio; é uma droga lipossolúvel que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A Esclerose Múltipla é uma patologia caracterizada pela desmielinização, que é a destruição da bainha de mielina dos neurônios do cérebro e da medula espinhal. A fampridina age através do bloqueio dos canais de potássio nos neurônios desmielinizados, o que reduz a fuga de corrente dos axônios, restaurando a condução neuronal.

Efeitos Farmacodinâmicos:

Em estudos conduzidos em animais com neurônios desmielinizados, a fampridina mostrou uma ação reforçadora do potencial de condução nas concentrações de aproximadamente 1 μM (94 ng/mL) com valores de IC₅₀ na faixa de 2-3 μM (188-282 ng/mL). Em contrapartida, o potencial de ação dos axônios mielinizados mostrou pouca ou nenhuma sensibilidade à fampridina em concentrações abaixo de 100 μM .

Ao reduzir a fuga de corrente dos axônios desmielinizados e melhorando a condução neuronal, FAMPRIDINA (fampridina) pode afetar uma série de processos neurológicos, que incluem a transmissão de impulsos entre as regiões cerebrais afetadas e entre o cérebro e a medula espinhal. Entre os potenciais efeitos desta melhora da transmissão estão uma maior ativação do neurônio motor inferior e a saída subsequente nas fibras musculares que, por sua vez, pode levar ao aumento da força muscular através da melhora na função sensorial e na coordenação ao andar.

Com fampridina, os canais de potássio voltagem-dependentes expostos são bloqueados, modificando a condução neuronal e a formação do potencial de ação, potencialmente restaurando a função neuronal em alguns pacientes com Esclerose Múltipla.

Propriedades Farmacocinéticas:

Absorção:

A fampridina administrada oralmente é rápida e completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de liberação prolongada de fampridina não foi avaliada, mas a biodisponibilidade relativa (em comparação com uma solução aquosa oral) é de 95%. O comprimido de liberação prolongada de fampridina tem um atraso na absorção de fampridina demonstrado por um aumento lento até um pico de concentração mais baixo, sem qualquer efeito sobre o grau de absorção.

Quando os comprimidos de fampridina são tomados com alimentos, a redução da área sob a curva de concentração plasmática-tempo (ASC_{0-∞}) de fampridina é de aproximadamente 2 a 7 % (dose de 10 mg). Esta pequena redução na AUC não deve causar

uma redução da eficácia terapêutica.

Distribuição:

A fampridina é uma droga lipossolúvel, que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A fampridina é amplamente desacoplada às proteínas plasmáticas (a fração de ligação variou entre 3-7% no plasma humano). A fampridina tem um volume de distribuição de aproximadamente 2,6 L/kg.

A fampridina não é um substrato para a P-glicoproteína.

Metabolismo:

A fampridina é metabolizada em humanos por oxidação a 3-hidroxi-4-aminopiridina e posterior conjugação ao sulfato de 3-hidroxi-4-aminopiridina. Nenhuma atividade farmacológica foi encontrada para os metabólitos da fampridina contra os canais de potássio selecionados in vitro.

A 3-hidroxilação da fampridina para 3-hidroxi-4-aminopiridina pelos microsomas do fígado humano pareceram ser catalisadas pelo Citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Houve evidência de inibição direta da CYP2E1 pela fampridina a 30 µM (cerca de 12% de inibição), que é aproximadamente 100 vezes a concentração plasmática média de fampridina medida para um comprimido de 10 mg.

O tratamento de culturas de hepatócitos humanos com fampridina apresentou pouco ou nenhum efeito de indução na atividade das enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Eliminação:

A principal via de eliminação da fampridina é a excreção renal, com aproximadamente 90% da dose recuperada na urina como fármaco inalterado dentro de 24 horas. A depuração renal (CLR 370 mL/min) é substancialmente maior do que a taxa de filtração glomerular devido à combinação de filtração glomerular e excreção ativa pelo transportador renal OCT2. A excreção fecal representa menos de 1% da dose administrada.

A fampridina é caracterizada por uma farmacocinética linear (dose-proporcional) com uma meia vida de eliminação terminal de aproximadamente 6 horas. Nos pacientes com função renal normal, as concentrações máximas no estado de equilíbrio são aproximadamente 1,5 vezes superiores aos de uma dose única, o que não é considerado clinicamente significativo. O estado de equilíbrio é esperado dentro de 48 horas após o início da administração. Em pacientes com insuficiência renal ocorre um acúmulo relativo ao grau de insuficiência.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fampridina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à fampridina, ou a qualquer outro componente da fórmula. Também não é indicado o tratamento concomitante com outros medicamentos que contenham fampridina (4-aminopiridina).

Fampridina é contraindicado para pacientes com histórico de convulsões.

Fampridina é contraindicado para pacientes com insuficiência renal moderada ou severa (clearance de creatinina < 50 mL/min.).

O uso de fampridina também não é indicado concomitantemente ao uso de medicamentos inibidores do transportador de cátion orgânico 2 (OCT2), como por exemplo, cimetidina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de convulsão

Um aumento dose-dependente do risco de convulsões foi observado em estudos clínicos com fampridina com doses acima do recomendado de 10 mg duas vezes ao dia.

Fampridina deve ser administrada com cautela na presença de fatores que podem diminuir o limiar convulsivo.

Fampridina deve ser descontinuada em pacientes que apresentaram convulsão durante o tratamento.

Insuficiência renal

Fampridina é primariamente excretada inalterada pelos rins. Pacientes com insuficiência renal podem apresentar altas concentrações plasmáticas, que estão associadas com um aumento das reações adversas, em particular, eventos neurológicos. É recomendado determinar a função renal antes do tratamento e monitorar regularmente a função renal durante o tratamento, em todos os pacientes (particularmente em pacientes idosos, cuja função renal pode estar reduzida). O clearance de creatinina pode

ser estimado utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault.

Recomenda-se cautela quando fampridina for prescrito para pacientes com leve comprometimento renal ou pacientes em uso de medicamentos que são substratos da OCT2, por exemplo, carvedilol, propranolol e metformina.

Reações de hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática), a maioria dos casos durante a primeira semana de tratamento. Uma especial atenção deve ser dispensada a pacientes com histórico prévio de reações alérgicas. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, o uso de fampridina deve ser descontinuado e não reiniciado.

Outras advertências e precauções

Fampridina deve ser administrado com cautela em pacientes com sintomas cardiovasculares e distúrbios do ritmo cardíaco de condução sinoatrial ou atrioventricular (estes eventos são observados na superdose). Há informação limitada de segurança nestes pacientes.

A incidência aumentada de tontura e desordem de equilíbrio, observados com fampridina nas primeiras 4 a 8 semanas de tratamento, pode resultar em um risco aumentado de quedas. Pacientes que utilizam apoio para caminhar devem continuar a utilizar estes apoios conforme necessário.

Em estudos clínicos, uma baixa contagem de leucócitos foi observada em 2,1% dos pacientes tratados com fampridina versus 1,9% dos pacientes tratados com placebo. Foram observadas infecções conforme tabela abaixo. Uma taxa de infecção aumentada e um enfraquecimento da resposta imune não podem ser excluídos.

Tabela 1: Infecções e infestações

| Termo preferencial para classes de sistemas de órgãos | Estudos controlados com placebo 202/203/204 | | |
|---|---|------------------------------|--|
| | Placebo (N=238) | Fampridina 10 mg BID (N=400) | TEAEs* com incidência ≥1% em Fampridina vs Placebo |
| Infecções e infestações (202/203/204) | 59 (24,8%) | 124 (31,0%) | 6,2% |
| Gastroenterite viral | 4 (1,7%) | 6 (1,5%) | - |
| Influenza | 0 (0%) | 6 (1,5%) | 1,5% |
| Nasofaringite | 4 (1,7%) | 14 (3,5%) | 1,8% |
| Pneumonia | 1 (0,4%) | 4 (1,0%) | - |
| Sinusite | 8 (3,4%) | 6 (1,5%) | - |
| Infecção do trato respiratório superior | 15 (6,3%) | 20 (5,0%) | - |
| Infecção do trato urinário | 20 (8,4%) | 48 (12,0%) | 3,6% |
| Infecção viral | 1 (0,4%) | 6 (1,5%) | 1,1% |

*TEAEs – Eventos adversos de tratamento emergente

Início e avaliação do tratamento com fampridina

- A prescrição inicial deve ser limitada a 2 semanas de terapia uma vez que os benefícios clínicos devem ser identificados geralmente dentro de 2 semanas após início de tratamento.
- Um teste de medida da caminhada, por exemplo, T25FW, é recomendado para avaliar a melhoria após duas semanas. Se não for observada melhora, fampridina deve ser descontinuado.
- O uso de fampridina deve ser interrompido se não houver benefício reportado pelo paciente.

Reavaliação do tratamento

Em caso de declínio na capacidade de caminhada, o médico deve considerar uma interrupção do tratamento para avaliar os

benefícios de fampridina. A reavaliação deve incluir a retirada de fampridina e a realização do teste de caminhada. Fampridina deve ser descontinuado se os pacientes não obtiverem benefício na caminhada.

Gravidez

As informações sobre o uso de fampridina durante a gravidez são limitadas.

A administração de fampridina em animais resultou na diminuição da viabilidade e crescimento da prole em doses similares à dose máxima recomendada para humanos de 20 mg/dia.

Não foram conduzidos estudos com fampridina em mulheres grávidas. Este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos ao feto.

Lactação

Não se sabe se a fampridina é excretada no leite humano. A excreção da fampridina no leite também não foi estudada em animais. A decisão em descontinuar a amamentação ou descontinuar o uso do medicamento deve ser feita levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos feitos em animais.

Idosos

Fampridina é primariamente excretado inalterado pelos rins e, uma vez que o *clearance* de creatinina diminui com a idade, o monitoramento da função renal é recomendado em pacientes idosos.

Uso pediátrico

Não existem dados disponíveis nesta população.

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Fampridina possui uma influência moderada na habilidade de dirigir e utilizar máquinas.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e utilizar máquinas. As reações adversas relacionadas ao sistema nervoso central, como tonturas, vertigens e convulsões associadas ao uso de fampridina, podem influenciar a habilidade de dirigir e utilizar máquinas, por isso se recomenda precaução.

Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de toxicidade oral de doses repetidas de fampridina em várias espécies animais.

As reações adversas à fampridina administrada por via oral foram de início rápido, na maioria das vezes ocorrendo dentro das primeiras 2 horas pós-dose. Os sinais clínicos evidentes após altas doses únicas ou baixas doses repetidas foram semelhantes em todas as espécies estudadas e incluíam tremores, convulsões, ataxia, dispneia, pupilas dilatadas, prostração, vocalização anormal, respiração aumentada e excesso de salivação. Distúrbios de locomoção e hiper-excitabilidade também foram observados. Esses sinais clínicos não foram inesperados e representam um efeito farmacológico exagerado da fampridina.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva feitos em ratos, durante o período de lactação foi evidente a associação entre a diminuição do peso das crias e da viabilidade e a toxicidade materna, mas essa associação não foi evidente em doses abaixo daquelas que causam efeitos tóxicos maternos. Em coelhos, a incidência de perda da ninhada foi ligeiramente aumentada nas doses que causaram reações tóxicas maternas. Nenhum efeito adverso na fertilidade ou no desenvolvimento embrionário e fetal foram observados nos estudos em animais.

Em uma bateria de testes in vitro e in vivo a fampridina não mostrou potencial mutagênico, clastogênico ou carcinogênico.

Atenção: Contém o corante Dióxido de Titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram realizados estudos de interações medicamentosas com fampridina apenas em adultos.

O tratamento concomitante com outros medicamentos contendo fampridina (4-aminopiridina) é contraindicado.

Fampridina é excretada principalmente pelos rins com secreção renal ativa responsável por aproximadamente 60% da excreção.

OCT2 é o transportador responsável pela secreção ativa de fampridina. Assim, o uso concomitante de fampridina com medicamentos inibidores de OCT2, por exemplo, cimetidina, é contraindicado e é recomendada cautela para o uso concomitante de fampridina com medicamentos que são substratos de OCT2, tais como, carvedilol, propranolol e metformina.

Interações alimentares: Quando os comprimidos de fampridina são administrados com alimentos, observou-se um aumento de $C_{\text{máx}}$ em 15-23%. Uma vez que há uma relação clara entre $C_{\text{máx}}$ e reações adversas relacionadas à dose, recomenda-se utilizar fampridina sem alimentos.

Interferonas: Fampridina foi administrada concomitantemente com betainterferonas e nenhuma interação farmacocinética entre os medicamentos foi observada.

Baclofeno: Fampridina foi administrada concomitantemente com baclofeno e nenhuma interação farmacocinética entre os medicamentos foi observada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fampridina deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Os comprimidos devem ser mantidos na embalagem original para protegê-los da luz e da umidade. O prazo de validade da fampridina é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas do produto: fampridina se apresenta na forma de comprimido revestido de liberação prolongada, de coloração branca a quase branca, oval, biconvexo com a inscrição "FH6" em uma das faces e lisos na outra face.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fampridina é um comprimido revestido de liberação prolongada.

Os comprimidos de fampridina vem acondicionados em cartuchos com 2 blisters. Cada blister contém 14 comprimidos.

A dose usual de fampridina é de 1 comprimido pela manhã e 1 comprimido à noite, ou a cada 12 horas, conforme orientação médica. Um intervalo de 12 horas entre os comprimidos deve ser sempre respeitado.

O comprimido deve ser engolido inteiro com um pouco de água; não se deve dividir, esmagar, dissolver, chupar ou mastigar o comprimido. O medicamento não deve ser administrado junto às refeições.

Em casos de esquecimento, não devem ser administrados dois comprimidos ao mesmo tempo para compensar a dose esquecida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de fampridina foi avaliada em estudos clínicos controlados e no pós-marketing.

Os estudos clínicos em esclerose múltipla incluíram 1.075 pacientes tratados com fampridina durante pelo menos 12 semanas, 819 pacientes por 6 meses, 628 pacientes durante pelo menos um ano e 526 pacientes durante pelo menos dois anos.

As reações adversas identificadas foram principalmente neurológicas e relacionadas à excitação do sistema nervoso, incluindo convulsão, insônia, ansiedade, alterações do equilíbrio, tontura, parestesia, tremor, cefaleia (dor de cabeça) e astenia. Estes dados são consistentes com a atividade farmacológica da fampridina. A reação adversa de maior incidência, identificada a partir dos ensaios clínicos controlados por placebo em pacientes com esclerose múltipla tratados com a dose recomendada de fampridina, é a infecção do trato urinário (em aproximadamente 12% dos pacientes, e 8% em pacientes que receberam placebo).

Reações Adversas ao medicamento em estudos clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito específicas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática e não devem ser comparadas com as taxas em estudos clínicos de uma outra droga ou medicamento. As informações sobre reações adversas a medicamentos em estudos clínicos são úteis para identificar eventos adversos relacionados ao medicamento e taxas aproximadas.

A Tabela 2 lista os eventos adversos mais frequentes que ocorreram durante o tratamento ativo em $\geq 1\%$ dos pacientes com esclerose múltipla tratados com fampridina em comparação com placebo, em ensaios clínicos controlados.

Tabela 2: Eventos adversos que ocorreram durante o tratamento, com incidência $\geq 1\%$ nos pacientes com esclerose múltipla tratados com fampridina e em taxa maior ou igual a 1% comparado ao placebo.

| Eventos Adversos | Placebo N=238 | Fampridina 10 mg duas vezes ao dia N= 400 |
|--------------------------------------|------------------|---|
| Infecção do trato urinário | 20 (8.4%) | 48 (12.0%) |
| Insônia | 9 (3.8%) | 35 (8.8%) |
| Vertigem | 10 (4.2%) | 29 (7.3%) |
| Cefaleia | 9 (3.8%) | 28 (7.0%) |
| Náusea | 6 (2.5%) | 28 (7.0%) |
| Astenia | 9 (3.8%) | 27 (6.8%) |
| Dor nas costas | 5 (2.1%) | 20 (5.0%) |
| Transtorno de equilíbrio | 3 (1.3%) | 19 (4.8%) |
| Parestesia | 6 (2.5%) | 16 (4.0%) |
| Nasofaringite | 4 (1.7%) | 14 (3.5%) |
| Constipação | 5 (2.1%) | 13 (3.3%) |
| Dor faringolaríngea | 2 (0.8%) | 8 (2.0%) |
| Dispepsia | 2 (0.8%) | 8 (2.0%) |
| Vômito | 1 (0.4%) | 7 (1.8%) |
| Ansiedade | 1 (0.4%) | 6 (1.5%) |
| Influenza | 0 (0%) | 6 (1.5%) |
| Outras infecções virais | 1 (0.4%) | 6 (1.5%) |
| Prurido | 1 (0.4%) | 6 (1.5%) |
| Tremor | 0 (0%) | 4 (1.0%) |
| Dispneia | 0 (0%) | 4 (1.0%) |
| Baixa contagem de células brancas | 0 (0%) | 4 (1.0%) |
| Hipertrigliceridemia | 0 (0%) | 4 (1.0%) |

Outros eventos adversos observados durante os ensaios clínicos

A seguir apresentamos uma lista dos eventos adversos relatados por pacientes tratados com fampridina em qualquer dose e qualquer formulação na população de segurança (n = 1510). Essa população inclui pacientes que receberam fampridina durante os estudos de farmacologia clínica, estudos controlados com placebo em pacientes com esclerose múltipla, estudos controlados com placebo em pacientes com lesão da medula espinhal e estudos não controlados.

Eventos que já foram incluídos na Tabela 2 foram excluídos. Embora os eventos relatados tenham ocorrido durante o tratamento com fampridina, eles não foram necessariamente causados pela fampridina.

Os eventos são classificados por sistema de órgãos e frequência, conforme a seguinte definição: muito comuns ($> 1/10$ ou $>10\%$), comuns ($>1/100$ e $<1/10$; ou $>1\%$ e $<10\%$), incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$; ou $>0,1\%$ e $<1\%$) e raros ($>1/10.000$ e $<1/1.000$; ou $>0,01\%$ e $<0,1\%$) e muito raros ($<1/10.000$ ou $<0,01\%$).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Incomuns: anemia, dor de linfonodo.

Raros: leucopenia, neutropenia.

Cardiovascular:

Comuns: palpitações, taquicardia.

Não comuns: bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio de ramo direito, precordialgia, doença arterial coronariana, extra-sístoles ventriculares, hipertrofia ventricular.

Raros: bloqueio de ramo esquerdo, dilatação ventricular.

Distúrbios do ouvido e do labirinto:

Comuns: tinitus, vertigens.

Incomuns: otalgia, surdez bilateral.

Distúrbios endócrinos:

Incomuns: bócio.

Raros: cisto na tireoide.

Distúrbios oculares:

Comuns: visão turva, distúrbios visuais.

Incomuns: blefarospasmo, cegueira, conjuntivite, diplopia, hemorragia ocular, distúrbio de movimento dos olhos, aumento da secreção lacrimal, hiperemia ocular, fotopsia, escotoma.

Raros: Ptose palpebral.

Doenças gastrointestinais:

Comuns: desconforto abdominal, boca seca, flatulência, desconforto no estômago, dor de dente.

Incomuns: hérnia abdominal, dor abdominal inferior, sensibilidade abdominal, disfagia, desconforto epigástrico, gastrite, hemorragia hemorroidal, hipoestesia oral, síndrome do intestino irritável.

Raros: colite, hematemese.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração:

Comuns: desconforto no peito, dor torácica, calafrios, sensação de calor, distúrbios da marcha, sintomas de influenza, irritabilidade.

Incomuns: complicação relacionada com cateter, cisto, edema, eritema no local da injeção, dor suprapúbica, sensibilidade.

Distúrbios do sistema imunitário:

Comuns: hipersensibilidade, alergia sazonal.

Infecções e infestações:

Comuns: bronquite, cistite, infecção do ouvido, infecção fúngica, herpes simplex, abscesso dentário, infecção micótica vulvovaginal.

Incomuns: infecção bacteriana, candidíase, infecção do trato urinário por Escherichia, infecção do olho, foliculite, infecção por herpesvírus, labirintite, laringite, infecção localizada, candidíase oral, otite externa, faringite, faringite estreptocócica, rinite, infecção da pele, abscesso subcutâneo, outras infecções dentárias.

Raros: abscesso oral, pielonefrite bacteriana, infecção clostridiana, abscesso gengival, paroníquia, infecção vaginal.

Intoxicações e complicações processuais:

Comuns: lesão nas costas, entorse articular, tensão muscular, dor de procedimentos, laceração da pele, queimadura térmica.

Incomuns: mordida por artrópodes, picada por artrópodes, abrasão da córnea, epicondilite, escara, fratura de fíbula, fratura de mão, lesão articular, laceração, lesão ligamentar, lesão no pescoço, fratura de patela, lesão óssea, queimaduras, lesões de tendão, fratura de dentes, fratura no punho.

Raros: fratura, distensão de ligamento.

Investigações:

Comuns: hipercolesterolemia, creatina fosfoquinase aumentada, aumento da trigliceridemia, aumento da temperatura corporal, aumento da contagem de células brancas do sangue.

Incomuns: aumento de aspartato aminotransferase, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato desidrogenase sérico, hiperfosfatemia, hipocalemia, hipercalemia, hiperuremia, sopro cardíaco, sopro carotídeo, presença de cristais na urina, inversão da onda T do eletrocardiograma, outras alterações no eletrocardiograma, hemograma anormal, taquicardia, bradicardia, frequência cardíaca irregular, aumento de enzimas hepáticas, linfopenia, diminuição da contagem de monócitos, neutropenia, plaquetopenia, eritropenia, policitemia, hematuria micro e macroscópica, aumento de peso, leucocitúria.

Raros: colesterol sanguíneo anormal, a pressão sistólica ventricular direita aumentada, tiroxina aumentada, citologia urinária

anormal.

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Comuns: falta de apetite, hipercolesterolemia.

Incomuns: diabetes mellitus, hipocalemia.

Raros: polidipsia.

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos:

Comuns: bursite, dor da parede torácica, rigidez muscular, desconforto músculo-esquelético, osteoporose.

Incomuns: dor óssea, espasmo cervical, dor na virilha, instabilidade articular, desconforto nos membros, espasmos musculares, dor músculo-esquelética peitoral, osteoartrite, osteopenia, dor no maxilar, sensação de peso.

Raros: dedo em gatilho.

Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos):

Comuns: câncer de mama, leiomioma uterino.

Raros: lentigo.

Distúrbios do sistema nervoso:

Comuns: enxaqueca, nevralgia, sonolência, nevralgia trigeminal.

Incomuns: amnésia, disestesia, disgeusia, letargia, sinal de Lhermitte, disfunção motora, mioclonia, neuralgia, nistagmo, paralisia do nervo peroneal, ciática, cefaleia na área do seio, síncope.

Raros: síndrome anticolinérgica, titubeação.

Deconhecidos: sintomas de novo de nevralgia trigeminal.

Distúrbios psiquiátricos:

Comuns: sonhos anormais, estado confusional, nervosismo, alterações do sono.

Incomuns: alucinação, ataque de pânico, paranoia.

Distúrbios renais e urinários:

Comuns: disúria, urgência miccional, incontinência urinária, retenção urinária.

Incomuns: espasmo da bexiga, nefrolitíase, noctúria, poliúria, piúria, incapacidade de controlar urina, hesitação urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:

Incomuns: menorragia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Comuns: congestão nasal, congestão do seio.

Incomuns: asma, atelectasia, epistaxe, soluços, eritema da faringe, rinorreia, chiado.

Raros: secreta nasal, perturbações dos seios.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Comuns: bolha, equimose, hiperidrose, úlcera na pele.

Incomuns: alopecia, suor frio, pele seca, unhas encravadas, livedo reticular, púrpura, exantema macular, sarna, lesão de pele.

Raros: erupção medicamentosa, hipotricose, fissuras na pele, telangiectasia.

Distúrbios vasculares:

Comuns: rubor, hipertensão, vasoconstrição periférica. Incomuns: trombose venosa profunda, rubor, hematoma, hipotensão, flebite.

Raros: trombose.

Convulsões: casos de convulsão foram pouco frequentes nos ensaios clínicos controlados e nos estudos abertos com fampridina (5/532, 0,9% e 5/660, 0,76%, respectivamente). A maioria destes incidentes foi associada com sobredose não passível de controle, altas doses sistêmicas, ou níveis plasmáticos elevados de fampridina (ver o item 5. Advertências e Precauções, Risco de Convulsão).

Reações Adversas pós-comercialização do medicamento

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização com fampridina: convulsões,

sintomas de novo ou exacerbação da neuralgia do trigêmeo, vertigem e reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas/anafilactóides, tais como inchaço na língua e na garganta (edema faríngeo) (ver o item 5. Advertências e Precauções). Para a maioria dos casos de anafilaxia, uma relação com a fampridina não pode ser excluída.

Durante a experiência pós-comercialização, foi relatada a exacerbação da neuralgia do trigêmeo em pacientes com esclerose múltipla tratados com fampridina, com histórico prévio de neuralgia trigeminal. Na maioria dos casos, o início do quadro aconteceu após um mês do começo do tratamento com fampridina. Os sintomas melhoraram, ou desapareceram, após a interrupção de uso de fampridina, independente da introdução, ou não, de tratamento farmacológico para a neuralgia do trigêmeo. Os pacientes que receberam tratamento farmacológico para o agravamento da neuralgia do trigêmio necessitaram de doses maiores do que as anteriormente eficazes para controle dos sintomas.

Uma vez que as reações descritas acima são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho indeterminado, nem sempre é possível realizar uma estimativa confiável sobre sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição ao medicamento.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Sintomas:

Alguns sintomas de superdosagem aguda com fampridina foram consistentes com a excitação do sistema nervoso central e incluíram tontura, confusão, tremores, sudorese, convulsões e amnésia.

Reações adversas com altas doses de fampridina (4-aminopiridina) no sistema nervoso central incluem confusão, convulsões, estado de mal epilético, movimentos involuntários e coreoatetóides. Outras reações adversas em altas doses incluem casos de arritmias cardíacas (por exemplo, bradicardia e taquicardia supraventricular) e taquicardia ventricular como uma consequência do potencial de prolongamento do intervalo QT. Foram reportados relatos de hipertensão.

Tratamento:

Os pacientes que tiveram superdose devem ser tratados adequadamente. Convulsões repetitivas devem ser tratadas com benzodiazepínicos, fenitoína ou outras terapias adequadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5537.0118

Produzido por:

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Matoda, Ahmedabad-382 210, Índia

Importado e Registrado por:

Accord Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1985 - G01 - Santo Amaro

São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/12/2025.



**MATERIAL
RECICLÁVEL**

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | Dados das alterações de bulas | | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|---------------|---------|-------------------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 21/07/2025 | 0942263/25-1 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | - | - | - | - | - Inclusão inicial de bula | VP e VPS | 10 MG COM VER LIB PROL CT BL AL AL X 28 |
| 03/12/2025 | 1558335/25-1 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Dizeres Legais | VP e VPS | 10 MG COM VER LIB PROL CT BL AL AL X 28 |
| - | - | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Dizeres Legais | VP e VPS | 10 MG COM VER LIB PROL CT BL AL AL X 28 |