



FAMPYRA[®]
fampridina

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Comprimido revestido de liberação prolongada
10 mg

FAMPYRA[®]

fampridina

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

FAMPYRA[®] (fampridina) comprimidos revestidos de liberação prolongada - 10 mg: cartucho com 2 frascos de 14 comprimidos. **VIA ORAL.**

FAMPYRA[®] (fampridina) comprimidos revestidos de liberação prolongada - 10 mg: cartucho com 2 blisters de 14 comprimidos. **VIA ORAL.**

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS.

Composição:

Cada comprimido revestido contém:

fampridina 10 mg

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, dióxido de titânio e macrogol.

1) INDICAÇÕES

FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (fampridina) também demonstraram uma melhora estatisticamente e clinicamente significante 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 FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (fampridina) em comparação ao grupo placebo.

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 IC_{50} 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, FAMPYRA® (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 FAMPYRA® (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 FAMPYRA[®] (fampridina) não foi avaliada, mas a biodisponibilidade relativa (em comparação com uma solução aquosa oral) é de 95%. O comprimido de liberação prolongada de FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (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

FAMPYRA[®] (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).

FAMPYRA[®] (fampridina) é contraindicado para pacientes com histórico de convulsões.

FAMPYRA[®] (fampridina) é contraindicado para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa (clearance de creatinina < 80 mL/min.).

O uso de FAMPYRA[®] (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 sem orientação médica.

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de convulsão

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

FAMPYRA[®] (fampridina) deve ser administrada com cautela na presença de fatores que podem diminuir o limiar convulsivo.

FAMPYRA[®] (fampridina) deve ser descontinuada em pacientes que apresentaram convulsão durante o tratamento.

Insuficiência renal

FAMPYRA[®] (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 mais velhos, cuja função renal pode estar reduzida). O clearance de creatinina pode ser estimado utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault. FAMPYRA® (fampridina) não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 80 mL/min).

Recomenda-se cautela quando FAMPYRA® (fampridina) for prescrito concomitantemente a 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 FAMPYRA® (fampridina) deve ser descontinuado e não reiniciado.

Outras advertências e precauções

FAMPYRA® (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 FAMPYRA® (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 FAMPYRA® (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)	Fampyra® 10 mg BID (N=400)	TEAEs* com incidência ≥1% em Fampyra® 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 FAMPYRA® (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, FAMPYRA® (fampridina) deve ser descontinuado.
- O uso de FAMPYRA® (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 FAMPYRA® (fampridina). A reavaliação deve incluir a retirada de FAMPYRA® (fampridina) e a realização do teste de caminhada. FAMPYRA® (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 FAMPYRA® (fampridina) em mulheres grávidas. Este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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.

Fertilidade

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

Idosos

Os estudos clínicos realizados com FAMPYRA[®] (fampridina) não incluíram um número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos que permitissem determinar se a resposta ao tratamento é diferente da verificada em pacientes mais jovens. FAMPYRA[®] (fampridina) é primariamente excretado inalterado pelos rins e, uma vez que o *clearance* de creatinina diminui com a idade, o monitoramento da função renal deve ser considerado em pacientes mais velhos.

Uso pediátrico

Não existem dados disponíveis nesta população.

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas

FAMPYRA[®] (fampridina) possui uma influência moderada na habilidade de dirigir e utilizar máquinas, pois FAMPYRA[®] (fampridina) pode causar tonturas.

Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de toxicidade oral de doses repetidas de FAMPYRA[®] (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, dispnéia, 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.

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram realizados estudos de interações medicamentosas com FAMPYRA[®] (fampridina) apenas em adultos.

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

FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (fampridina) são administrados com alimentos, observou-se um aumento de $C_{máx}$ em 15-23%. Uma vez que há uma relação clara entre $C_{máx}$ e reações adversas relacionadas à dose, recomenda-se utilizar FAMPYRA[®] (fampridina) sem alimentos.

Interferonas: FAMPYRA[®] (fampridina) foi administrada concomitantemente com betainterferonas e nenhuma interação farmacocinética entre os medicamentos foi observada.

Baclofeno: FAMPYRA[®] (fampridina) foi administrada concomitantemente com baclofeno e nenhuma interação farmacocinética entre os medicamentos foi observada.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FAMPYRA[®] (fampridina) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Os comprimidos devem ser mantidos no frasco original para protegê-los da luz e da umidade.

O prazo de validade de FAMPYRA[®] (fampridina) acondicionado em frascos é de **18 meses** a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

O prazo de validade de FAMPYRA[®] (fampridina) acondicionado em blisters é de **24 meses** a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

Somente um frasco de FAMPYRA[®] (fampridina) deve ser aberto por vez. Após a abertura do frasco, o medicamento deve ser utilizado em 7 dias.

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.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

FAMPYRA[®] (fampridina) é um comprimido revestido de liberação prolongada.

Os comprimidos de FAMPYRA[®] (fampridina) podem vir acondicionados em cartuchos com 2 frascos. Cada frasco contém 14 comprimidos e sílica gel como dessecante.

O dessecante deve ser deixado no frasco quando o medicamento for ser administrado.

Os comprimidos de FAMPYRA[®] (fampridina) também podem vir acondicionados em cartuchos com 2 blisters. Cada blister contém 14 comprimidos.

A dose usual de FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (fampridina) foi avaliada em estudos clínicos controlados e no pós-marketing.

Os estudos clínicos em esclerose múltipla incluíram 1.075 pacientes tratados com FAMPYRA[®] (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, cefaléia (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 FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (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 FAMPYRA[®] (fampridina) e em taxa maior ou igual a 1% comparado ao placebo.

Eventos Adversos	Placebo N=238	FAMPYRA[®] 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%)
Cefaléia	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%)
Dispnéia	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: tinnitus, vertigens.

Incomuns: otalgia, surdez bilateral.

Distúrbios endócrinos:

Incomuns: bócio.

Raros: cisto na tireóide.

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, cefaléia na área do seio, síncope.

Raros: síndrome anticolinérgica, titubeação.

Distúrbios psiquiátricos:

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

Incomuns: alucinação, ataque de pânico, paranóia.

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, rinorréia, 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, exacerbação da neuralgia do trigêmeo em pacientes com histórico de neuralgia do trigêmeo 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 FAMPYRA® (fampridina). Os sintomas melhoraram, ou desapareceram, após a interrupção de uso de FAMPYRA® (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 trigêmeo 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 FAMPYRA® (fampridina) foram consistentes com a excitação do sistema nervoso central e incluíram 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.

DIZERES LEGAIS



MS: 1.6993.0003

Farm. Resp.: Milton Castro - CRF GO n° 8070

Fabricado e embalado por:

Alkermes Pharma Ireland Ltd
Monksland Industrial Estate, Athlone,
Co. Westmeath, Irlanda

Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Rua Funchal, 418 - 7° andar - Vila Olímpia
CEP 04551-060 - São Paulo - SP
CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia BR-153, s/n, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana
Parque Calixtópolis
CEP 75135-040 - Anápolis - GO
CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

N° de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.



*FAMPYRA[®] é comercializado sob a licença da Acorda Therapeutics, Inc. e é fabricado para Acorda sob a licença da Alkermes Pharma Ireland Limited (APIL), utilizando a tecnologia da APIL MatriX Drug Absorption System (MXDAS[®]). MXDAS[®] é uma marca registrada da Alkermes Pharma Ireland Limited (APIL). FAMPYRA[®] é uma marca registrada da Acorda Therapeutics, Inc.

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/06/2013	0435268/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2011	482677/11-9	1458 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo	27/05/2013	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
02/10/2013	0829469/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2013	0572447/13-3	10210 - MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	30/09/2013	<ul style="list-style-type: none"> • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 10 mg
20/01/2014	0042246/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2014	0042246/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2014	<ul style="list-style-type: none"> • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO 	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 10 mg

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							PODE ME CAUSAR? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE • DIZERES LEGAIS		
06/06/2014	0450626/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0450626/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • POSOLOGIA E MODO DE USAR • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 10 mg
01/04/2015	0285525/15-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2015	0285525/15-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2015	• REAÇÕES ADVERSAS • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 10 mg
15/09/2015	0821177/15-	10451 -	15/09/2015	0821177/15-	10451 -	15/09/2015	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				revestido de liberação prolongada 10 mg
11/03/2020	0740414/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2020	0213653/20-8	7152 – AFE – ALTERAÇÃO – Medicamentos e Insumos Farmacêuticos – Importadora – Endereço Matriz	17/02/2020	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 10 mg
20/07/2020	2363341/20-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2020	1751656/20-1	1444 – MEDICAMENTO NOVO – Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	22/06/2020	<ul style="list-style-type: none"> • FORMAS FARMACÊUTICAS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES • COMO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 10 mg
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2019	2542595/19-1	11062 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de novo tipo de embalagem primária do medicamento	31/08/2020	<ul style="list-style-type: none"> • FORMAS FARMACÊUTICAS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 10 mg



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							<ul style="list-style-type: none">• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS		