

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação prolongada contém 10 mg de fampridina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, de forma oval, biconvexos, com bordos biselados, com dimensões de aproximadamente 13,1 x 8,1 mm, com a gravação “FH6” num dos lados e liso no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fampridina Accord é indicado para a melhoria da marcha em doentes adultos com esclerose múltipla, com disfunções da marcha (EDSS 4-7).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Fampridina Accord é restrito a prescrição e supervisão por médicos experientes no tratamento de esclerose múltipla (EM).

Posologia

A posologia recomendada é um comprimido de 10 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de 12 horas (um comprimido de manhã e um comprimido à noite). Fampridina Accord não deve ser administrado mais frequentemente ou em doses superiores às recomendadas (ver secção 4.4). Os comprimidos devem ser tomados sem alimentos (ver secção 5.2).

Início e avaliação do tratamento com Fampridina Accord

- A prescrição inicial deve limitar-se a duas a quatro semanas de terapêutica, uma vez que os benefícios clínicos devem ser habitualmente identificados no período de duas a quatro semanas após o início de Fampridina Accord.
- Recomenda-se uma avaliação da capacidade de marcha, por exemplo, a Marcha Cronometrada de 25 Pés (*Timed 25 Foot Walk - T25FW*) ou a Escala de Marcha da Esclerose Múltipla de Doze Itens (*Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale - MSWS-12*) para avaliar a melhoria no período de duas a quatro semanas. Se nenhuma melhoria for observada, deve suspender-se Fampridina Accord.
- Fampridina Accord deve ser descontinuado se os doentes não notificaram benefícios.

Reavaliação do tratamento com Fampridina Accord

- Caso se verifique um declínio na velocidade da marcha, o médico deve considerar uma interrupção do tratamento para reavaliar os benefícios de Fampridina Accord (ver acima). A reavaliação deve incluir a descontinuação de Fampridina Accord e a realização de uma avaliação da capacidade de marcha. Fampridina Accord deve ser descontinuado se os doentes deixarem de apresentar benefícios na marcha.

Dose em falta

Deve ser sempre seguido o regime posológico habitual. Não deve ser tomada uma dose a dobrar se faltar uma dose.

Idosos

A função renal deve ser verificada nos idosos antes de se iniciar o tratamento com Fampridina Accord. Recomenda-se a monitorização da função renal para detetar qualquer compromisso renal nos idosos (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Fampridina Accord é contraindicado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina <50 ml/min) (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia da fampridina em crianças com idades entre 0 e 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Fampridina Accord é utilizada por via oral.

O comprimido deve ser engolido inteiro. Não pode ser dividido, esmagado, dissolvido, chupado nem mastigado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à fampridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tratamento concomitante com outros medicamentos contendo fampridina (4-aminopiridina).

Doentes com antecedentes ou ocorrência atual de convulsões.

Doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina <50 ml/min).

Utilização concomitante de Fampridina Accord com fármacos inibidores do Transportador Orgânico de Catião 2 (TOC2), como por exemplo, cimetidina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de convulsão

O tratamento com fampridina aumenta o risco de convulsão (ver secção 4.8).

Fampridina Accord deve ser administrado com precaução na presença de quaisquer fatores que possam reduzir o limiar convulsivo.

Fampridina Accord deve ser descontinuado em doentes que sofrem convulsões durante o tratamento.

Compromisso renal

Fampridina é excretado principalmente pelos rins na forma inalterada. Os doentes com compromisso renal têm maiores concentrações plasmáticas, as quais estão associadas ao aumento de reações adversas, em particular de efeitos neurológicos. Recomenda-se a determinação do estado da função renal antes do tratamento e a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes (particularmente nos idosos, nos quais a função renal pode estar reduzida). A depuração da creatinina pode ser calculada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault.

É necessária precaução quando se prescreve Fampridina Accord a doentes com compromisso renal ligeiro ou a doentes que utilizam medicamentos que são substratos de TOC2, como por exemplo, carvedilol, propranolol e metformina.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas) na experiência pós-comercialização, tendo a maioria destes casos ocorrido na primeira semana de tratamento. É necessária precaução especial em doentes com antecedentes de reações alérgicas. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, Fampridina Accord deve ser descontinuado e não deve ser reiniciado.

Outras advertências e precauções

Fampridina Accord deve ser administrado com precaução em doentes com sintomas cardiovasculares de disfunções cardíacas da condução sinoatrial ou atrioventricular (estes efeitos são observados em sobredosagem). Existe informação de segurança limitada sobre estes doentes.

A maior incidência de tonturas e distúrbios de equilíbrio observados com fampridina pode resultar num maior risco de quedas. Por esse motivo, os doentes devem utilizar suportes de marcha de acordo com a necessidade.

Em estudos clínicos foram observadas contagens baixas de leucócitos em 2,1% dos doentes tratados com fampridina *versus* 1,9% dos doentes a receberem placebo. Foram observadas infeções nos estudos clínicos (ver secção 4.8), não se podendo excluir um aumento da taxa de infeção assim como o compromisso da resposta imunitária.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

É contraindicado o tratamento com outros medicamentos contendo fampridina (4-amino piridina) (ver secção 4.3).

A fampridina é eliminada principalmente através dos rins, sendo a secreção renal ativa responsável por cerca de 60% da sua eliminação (ver secção 5.2). O TOC2 é o transportador responsável pela secreção ativa da fampridina. Deste modo, a utilização concomitante de fampridina com fármacos inibidores do TOC2, como por exemplo, a cimetidina, é contraindicada (ver secção 4.3), e é necessária precaução na utilização concomitante de fampridina com medicamentos que sejam substratos do TOC2, por exemplo, carvedilol, propranolol e metformina (ver secção 4.4).

Interferção: a fampridina tem sido administrada concomitantemente com interferão-beta e não se observaram interações medicamentosas farmacocinéticas.

Baclofeno: a fampridina tem sido administrada concomitantemente com baclofeno e não se observaram interações medicamentosas farmacocinéticas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fampridina em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Fampridina Accord durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a fampridina é excretada no leite humano ou animal. Fampridina Accord não é recomendada durante a amamentação.

Fertilidade

Não se observaram efeitos sobre a fertilidade em estudos animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Fampridina Accord tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que a fampridina pode causar tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da fampridina foi avaliada em estudos clínicos controlados e aleatorizados, em estudos de desenho aberto de longo prazo e num contexto de pós-comercialização.

As reações adversas identificadas são principalmente neurológicas e incluem convulsões, insónias, ansiedade, alterações do equilíbrio, tonturas, parestesia, tremor, cefaleia e astenia. Isto é consistente com a atividade farmacológica da fampridina. As reações adversas de maior incidência identificadas em ensaios controlados por placebo, realizados em doentes com esclerose múltipla tratados com as doses recomendadas da fampridina, são notificadas como infeção do trato urinário (em, aproximadamente, 12% dos doentes).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário ¹ <i>Influenza</i> ¹ Nasofaringite ¹ Infeção viral ¹	Muito Frequente Frequente Frequente Frequente
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia Angioedema Hipersensibilidade	Pouco Frequente Pouco Frequente Pouco Frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade	Frequente Frequente
Doenças do sistema nervoso	Tontura Cefaleia Alteração do equilíbrio Vertigens Parestesia Tremor Convulsão ² Nevralgia do trigêmeo	Frequente Frequente Frequente Frequente Frequente Frequente Pouco Frequente Pouco Frequente
Cardiopatias	Palpitações Taquicardia	Frequente Pouco Frequente
Vasculopatias	Hipotensão ⁴	Pouco Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia Dor faringolaríngea	Frequente Frequente
Doenças gastrointestinais	Náusea Vómitos Obstipação Dispepsia	Frequente Frequente Frequente Frequente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Urticária	Pouco Frequente Pouco Frequente
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia Desconforto torácico ²	Frequente Pouco Frequente

¹ Ver secção 4.4

² Ver secções 4.3 e 4.4

³ Inclui tanto sintomas *de novo* como exacerbação da nevralgia do trigémio existente

⁴ Estes sintomas foram observados no contexto de hipersensibilidade

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Têm ocorrido notificações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia) na experiência pós-comercialização, associadas a um ou mais dos seguintes sintomas: dispneia, desconforto torácico, hipotensão, angioedema, erupção cutânea e urticária. Para mais informação sobre reações de hipersensibilidade, ver secções 4.3 e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas agudos de sobredosagem com a fampridina foram consistentes com a excitação do sistema nervoso central e incluíram confusão, tremores, diaforese, convulsão e amnésia.

Os efeitos secundários do sistema nervoso central com doses elevadas de 4-aminopiridina incluem tonturas, confusão, convulsões, estado epiléptico, movimentos involuntários e coreoatetoides. Outros efeitos secundários com doses elevadas incluem casos de arritmia cardíaca (por exemplo, taquicardia supraventricular e bradicardia) e taquicardia ventricular como consequência do potencial prolongamento QT. Também foram recebidas notificações de hipertensão.

Tratamento

Os doentes que sofreram sobredosagem devem receber tratamento de suporte. A atividade convulsiva repetida deve ser tratada com benzodiazepinas, fenitoína, ou outra terapêutica anticonvulsiva aguda apropriada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos do sistema nervoso, código ATC: N07XX07.

Efeitos farmacodinâmicos

A fampridina é um bloqueador do canal de potássio. Ao bloquear os canais de potássio, a fampridina reduz a saída da corrente iônica através destes canais, prolongando assim a repolarização e aumentando a formação do potencial de ação nos axónios desmielinizados e na função neurológica. Presumivelmente, ao aumentar a formação do potencial de ação, mais impulsos podem ser conduzidos no sistema nervoso central.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados três estudos de fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e confirmatórios (MS-F203 e MS-F204 e 218MS305). A proporção de respondedores foi independente da terapêutica imunomoduladora concomitante (incluindo interferões, acetato de glatirâmero, fingolimod e natalizumab). A dose de fampridina foi de 10 mg BID (2 vezes ao dia).

Estudos MS-F203 e MS-F204

O parâmetro de avaliação primário nos estudos MS-F203 e MS-F204 consistiu na taxa de doentes que responderam ao tratamento na velocidade de marcha, conforme medida pela Marcha Cronometrada de 25 pés (T25FW - Timed 25-foot Walk). Um dos doentes que respondeu ao tratamento foi definido como um doente que teve consistentemente uma velocidade de marcha mais rápida, em, pelo menos três consultas em 4 possíveis, durante o período de dupla ocultação em comparação com o valor máximo obtido num conjunto de cinco consultas fora do tratamento.

Uma proporção significativamente superior de doentes tratados com fampridina foram respondedores em comparação com o placebo (MS-F203: 34,8% vs. 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% vs. 9,3%, $p < 0,001$).

Os doentes que responderam à fampridina aumentaram a sua velocidade de marcha, em média, 26,3% vs 5,3% com placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) e 25,3% vs 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). A melhoria surgiu rapidamente (dentro de semanas) após iniciarem a fampridina.

Foram observadas melhorias estatística e clinicamente significativas na marcha, conforme medido pela Escala de Marcha da Esclerose Múltipla de 12 itens.

Tabela 1: Estudos MS-F203 e MS-F204

ESTUDO	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridina 10 mg BID	Placebo	Fampridina 10 mg BID
n de participantes	72	224	118	119
Melhoria consistente	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Diferença		26,5%		33,5%
IC95%		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
Valor de p		< 0,001		< 0,001
≥20% melhoria	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Diferença		20,6%		19,2%
IC95%		11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%
Valor de p		<0,001		<0,001
Velocidade de marcha Pés/seg.	Pés por segundo	Pés por segundo	Pés por segundo	Pés por segundo
Início	2,04	2,02	2,21	2,12
Parâmetro de avaliação	2,15	2,32	2,39	2,43
Alteração	0,11	0,30	0,18	0,31
Diferença		0,19		0,12
Valor de p		0,010		0,038
% Média de Alteração	5,24	13,88	7,74	14,36
Diferença		8,65		6,62
Valor de p		< 0,001		0,007
Pontuação-MSWS-12 (média, sem)				
Início	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Média de Alteração	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Diferença		2,83		3,65
Valor de p		0,084		0,021
LEMMT (média, sem) (Teste Manual dos Músculos da Extremidade Inferior)				
Início	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Média de Alteração	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Diferença		0,08		0,05
Valor de p		0,003		0,106
Pontuação Ashworth (Um teste pasticidade muscular)				
Início	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Média de Alteração	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Diferença		0,10		0,10

ESTUDO	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridina 10 mg BID	Placebo	Fampridina 10 mg BID
n de participantes	72	224	118	119
Valor de <i>p</i>	0,021		0,015	

Estudo 218MS305

O estudo 218MS305 foi conduzido em 636 indivíduos com esclerose múltipla e incapacidade de marcha. A duração do tratamento em dupla ocultação foi de 24 semanas com um seguimento de 2 semanas pós-tratamento. O parâmetro de avaliação primário foi a melhoria na capacidade de marcha, avaliada como a proporção de doentes que atingiram uma melhoria média ≥ 8 pontos na pontuação na MSWS-12, desde o início da terapêutica até às 24 semanas. Neste estudo, observou-se uma diferença no tratamento estatisticamente significativa com uma proporção superior de doentes tratados com a fampridina que demonstraram uma melhoria na capacidade de marcha em comparação com os doentes controlados com placebo (risco relativo de 1,38 (IC 95%: [1,06; 1,70])). As melhorias ocorreram, geralmente, no período de 2 a 4 semanas após o início do tratamento e desapareceram no período de 2 semanas após a cessação do mesmo.

Os doentes tratados com a fampridina também demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa no Teste Cronometrado para avaliar a capacidade de Levantar e Caminhar (*Timed Up and Go* - TUG), uma medida do equilíbrio estático e dinâmico e da mobilidade física. Neste parâmetro de avaliação secundário, observou-se uma proporção superior de doentes tratados com a fampridina que atingiu uma melhoria média $\geq 15\%$ em relação à velocidade inicial do TUG ao longo de um período de 24 semanas, em comparação com o placebo. A diferença na Escala de Equilíbrio de Berg [*Berg Balance Scale (BBS)*; uma medida do equilíbrio estático], embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Adicionalmente, os doentes tratados com a fampridina demonstraram uma melhoria média estatisticamente significativa na pontuação física na Escala de Impacto da Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis Impact Scale - MSIS-29*) (diferença no MMQ de -3,31, $p < 0,001$) desde o início, em comparação com o placebo.

Tabela 2: Estudo 218MS305

Ao longo de 24 semanas	Placebo N = 318*	Fampridina 10 mg BID N = 315*	Diferença (IC 95%) Valor de <i>p</i>
Proporção de doentes com uma melhoria média ≥ 8 pontos na pontuação na MSWS-12 em relação ao valor inicial	34%	43%	Diferença do risco: 10,4% (3%; 17,8%) 0,006
Pontuação na MSWS-12 Início Melhoria desde o início	65,4 -2,59	63,6 -6,73	MMQ: -4,14 (-6,22; -2,06) <0,001
TUG Proporção de doentes com uma melhoria média $\geq 15\%$ na velocidade do TUG	35%	43%	Diferença do risco: 9,2% (0,9%; 17,5%) 0,03

TUG			
Início	27,1	24,9	MMQ: -1,36
Melhoria desde o início (seg)	-1,94	-3,3	(-2,85 ; 0,12) 0,07
Pontuação física na MSIS-29			
Início	55,3	52,4	MMQ: -3,31
Melhoria desde o início	-4,68	-8,00	(-5,13; -1,50) <0,001
Pontuação na BBS			
Início	40,2	40,6	MMQ: 0,41
Melhoria desde o início	1,34	1,75	(-0,13; 0,95) 0,141

*População com intenção de tratar = 633; MMQ = Média dos mínimos quadrados

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo fampridina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da esclerose múltipla com disfunções da marcha (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A fampridina administrada por via oral é rápida e completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A fampridina tem um índice terapêutico estreito. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de libertação prolongada de fampridina não foi avaliada, mas a biodisponibilidade relativa (quando comparada a uma solução oral aquosa) é de 95%. Os comprimidos de libertação prolongada de fampridina causam um atraso na absorção de fampridina manifestado pelo lento aumento até ao pico inferior de concentração, sem qualquer efeito na extensão da absorção.

Quando os comprimidos de fampridina são tomados com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática - tempo ($AUC_{0-\infty}$) da fampridina é de, aproximadamente 2-7% (dose de 10 mg). Não se espera que a pequena redução na AUC cause uma redução na eficácia terapêutica. No entanto, a C_{max} aumenta em 15-23%. Dado que existe uma relação clara entre a C_{max} e as reações adversas relacionadas com a dose, recomenda-se a administração de fampridina sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

A fampridina é um fármaco lipossolúvel que atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica. A fampridina tem uma baixa ligação 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 substrato para a glicoproteína P.

Biotransformação

A fampridina é metabolizada em seres humanos através da oxidação para 3-hidroxi-4-aminopiridina, sendo depois conjugada com o sulfato 3-hidroxi-4-aminopiridina. Não foi encontrada nenhuma atividade farmacológica dos metabolitos de fampridina em relação aos canais de potássio selecionados *in vitro*.

A 3-hidroxilação da fampridina para 3-hidroxi-4-aminopiridina pelos microssomas do fígado humano parece ser catalisada pelo Citocromo P450 2E1 (CYP2E1).

Houve evidência de inibição direta do CYP2E1 pela fampridina a 30 μ M (aproximadamente 12% de inibição) que é, aproximadamente, 100 vezes a concentração plasmática média de fampridina medida para o comprimido de 10 mg.

O tratamento dos hepatócitos humanos de cultura com fampridina tem pouco ou nenhum efeito na indução das atividades das enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Eliminação

A principal via de eliminação da fampridina é a excreção renal, sendo, aproximadamente, 90% da dose recuperada na urina na forma inalterada dentro de 24 horas. A eliminação renal (CLR 370 ml/min) é substancialmente maior do que a taxa de filtração glomerular devido à combinação da filtração glomerular e da excreção ativa pelo transportador renal TOC2. A excreção fecal é responsável por menos de 1% da dose administrada.

A fampridina caracteriza-se por uma farmacocinética linear (proporcional à dose) com uma semivida de eliminação de, aproximadamente, 6 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor extensão, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentou proporcionalmente com a dose. Não existe evidência de acumulação clinicamente relevante de fampridina administrada na dose recomendada em doentes com função renal normal. Em doentes com compromisso renal ocorre acumulação relacionada com o grau de compromisso.

Populações especiais

Idosos

A fampridina é excretada principalmente pelos rins, na forma inalterada, e sabendo-se que a depuração da creatinina diminui com a idade, recomenda-se a monitorização da função renal em doentes idosos (ver secção 4.2).

População pediátrica

Não existem dados disponíveis.

Doentes com compromisso renal

A fampridina é eliminada principalmente pelos rins, na forma inalterada, pelo que a função renal deve ser verificada em doentes com função renal possivelmente comprometida. Espera-se que os doentes com compromisso renal ligeiro tenham, aproximadamente, 1,7 a 1,9 vezes as concentrações de fampridina atingidas pelos doentes com função renal normal. A fampridina não pode ser administrada a doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secções 4.3 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A fampridina foi analisada em estudos de toxicidade de dose repetida por via oral em várias espécies animais.

As respostas adversas à fampridina administrada por via oral foram de início rápido e a maioria ocorreu dentro das primeiras 2 horas após a dose. Os sinais clínicos evidentes após doses únicas elevadas ou doses baixas repetidas foram semelhantes em todas as espécies estudadas e incluem tremores, convulsões, ataxia, dispneia, pupilas dilatadas, prostração, vocalização anormal, aumento da respiração e hipersalivação. Observaram-se ainda anomalias na marcha e hiperexcitabilidade. Estes sinais clínicos não foram inesperados e representam uma ação farmacológica exagerada da fampridina. Além disso, foram observados casos únicos de obstrução fatal do trato urinário em ratos.

A relevância clínica destes resultados ainda não está esclarecida, mas não pode ser excluída uma relação causal com o tratamento com fampridina.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos, foi observada uma redução no peso e na viabilidade dos fetos e crias com doses tóxicas maternas. No entanto, não se observou um maior risco de malformações nem efeitos adversos na fertilidade.

Num conjunto de estudos *in vitro* e *in vivo*, a fampridina não revelou qualquer potencial para ser mutagénico, clastogénico nem carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do comprimido:

Hipromelose (E464)
Sílica coloidal anidra (E551)
Celulose microcristalina (E460)
Estearato de magnésio (E572)

Película de revestimento:

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de blister perfurado de alumínio-alumínio para dose unitária de 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

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

EU/1/20/1477/001

EU/1/20/1477/002

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

Data da primeira autorização: 24 de setembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona, Espanha

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um RPS atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de liberação prolongada
fampridina

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

Cada comprimido contém 10 mg de fampridina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação prolongada
28 x 1 comprimido de liberação prolongada
56 x 1 comprimido de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

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

EU/1/20/1477/001
EU/1/20/1477/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fampridina Accord

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de liberação prolongada
fampridina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Aguardar 12 horas entre cada comprimido

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de libertação prolongada fampridina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Fampridina Accord e para que é utilizado

Fampridina Accord é um medicamento utilizado para melhorar a marcha em adultos (com idade maior ou igual a 18 anos) com perturbações na marcha associadas à esclerose múltipla (EM). Na esclerose múltipla, a inflamação destrói a bainha protetora que envolve os nervos, levando a fraqueza dos músculos, rigidez muscular e dificuldade em andar.

Fampridina Accord contém a substância ativa fampridina que pertence a um grupo de medicamentos chamados bloqueadores dos canais de potássio. Funcionam evitando que o potássio saia das células nervosas que foram danificadas pela esclerose múltipla. Pensa-se que este medicamento funciona ao deixar os impulsos passarem normalmente pelo nervo, o que lhe permite andar melhor.

2. O que precisa saber antes de tomar Fampridina Accord

Não tome Fampridina Accord

- se tem **alergia** à fampridina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se alguma vez teve uma **convulsão** (também conhecida como um ataque ou espasmos)
- se o seu médico ou enfermeiro o tiver informado que tem **problemas de rins** moderados ou graves
- se estiver a tomar um medicamento chamado cimetidina
- se estiver a **tomar outros medicamentos contendo fampridina**. Isto pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis graves.

Informe o seu médico e não tome Fampridina Accord se alguma destas situações se aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Fampridina Accord:

- se sentir os seus próprios batimentos cardíacos (*palpitações*)
- se tem tendência aumentada (susceptibilidade) a infeções
- deve usar um suporte de marcha, tal como uma bengala, conforme for necessário, pois este medicamento pode provocar tonturas ou desequilíbrio o que pode resultar num maior risco de quedas.
- se tem algum fator de risco ou está a tomar medicamentos que afetem o seu risco de ataques epiléticos (*convulsões*)
- se tiver sido informado por um médico que tem problemas ligeiros nos seus rins

Informe o seu médico antes de tomar Fampridina Accord se alguma destas situações se aplicar a si.

Crianças e adolescentes

Fampridina Accord não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Idosos

Antes e durante o tratamento, o seu médico pode querer verificar se os seus rins estão a funcionar bem.

Outros medicamentos e Fampridina Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar **outros medicamentos**.

Não tome Fampridina Accord se estiver a tomar outros medicamentos contendo fampridina.

Outros medicamentos que afetam os rins

O seu médico terá um cuidado especial se a fampridina for tomada ao mesmo tempo que qualquer outro medicamento que possa afetar a forma como os seus rins eliminam medicamentos, como por exemplo carvedilol, propranolol e metformina.

Fampridina Accord com alimentos e bebidas

Fampridina Accord deve ser tomado sem alimentos, com o estômago vazio.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, ou planeia engravidar, **consulte o seu médico antes** de tomar Fampridina Accord.

Fampridina Accord não é recomendado durante a gravidez.

O seu médico vai ponderar o benefício do tratamento com Fampridina Accord contra o risco para o seu bebé.

Não deve amamentar enquanto toma este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Fampridina Accord pode ter um efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, porque pode causar tonturas. Certifique-se que não sente esse efeito antes de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Fampridina Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Fampridina Accord só está disponível mediante receita médica e sob a vigilância de médicos com experiência em esclerose múltipla.

O médico irá fornecer-lhe uma receita inicial para 2 a 4 semanas. Após 2 a 4 semanas, o tratamento será reavaliado.

A dose recomendada é

Um comprimido de manhã e **um** comprimido à noite (com um intervalo de 12 horas). Não tome mais de dois comprimidos por dia. **Deve deixar um intervalo de 12 horas** entre cada comprimido. Não tome os comprimidos em intervalos menores que 12 horas.

Engula o comprimido inteiro, com água. Não divida, esmague, dissolva, chupe nem mastigue o comprimido. Se o fizer, pode aumentar o seu risco de efeitos indesejáveis.

Se tomar mais Fampridina Accord do que deveria

Contacte o seu médico imediatamente se tomar demasiados comprimidos.

Leve a embalagem de Fampridina Accord consigo quando for ao médico.

Se tiver tomado mais comprimidos do que deveria (sobredosagem) pode ter mais suor, tremores ligeiros, tonturas, confusão, perda de memória (*amnésia*) e ataques epiléticos (*convulsão*). Pode também sentir outros efeitos não referidos aqui.

Caso se tenha esquecido de tomar Fampridina Accord

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido, não tome dois comprimidos de uma só vez para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Tem **sempre que deixar um intervalo de 12 horas** entre cada comprimido.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Se tiver uma convulsão pare de tomar Fampridina Accord e informe o seu médico imediatamente.

Se tiver um ou mais dos seguintes sintomas alérgicos (*hipersensibilidade*): inchaço do rosto, boca, lábios, garganta ou língua, a pele ficar vermelha ou com comichão, aperto no peito e problemas respiratórios; **pare de tomar Fampridina Accord** e procure o seu médico imediatamente.

Os efeitos indesejáveis são referidos abaixo de acordo com a sua frequência:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

- Infecção do aparelho urinário

Efeitos indesejáveis frequentes

Podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- Sentir que perde o equilíbrio
- Tonturas
- Sensação de andar à roda (vertigem)
- Dores de cabeça
- Sensação de fraqueza e cansaço
- Dificuldade em dormir
- Ansiedade
- Tremores ligeiros
- Dormência ou formiguelo na pele
- Dor de garganta
- Constipação comum (*nasofaringite*)
- Gripe (*influenza*)
- Dificuldade em respirar (falta de ar)
- Sensação de enjoo (*náuseas*)
- Estar enjoado (*vômitos*)
- Prisão de ventre
- Mal-estar do estômago
- Dores nas costas
- Sentir os batimentos cardíacos (*palpitações*)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- Ataques epiléticos (*convulsões*)
- Reação alérgica (*hipersensibilidade*)
- Aparecimento ou agravamento da dor no nervo da face (*nevralgia do trigêmeo*)
- Frequência cardíaca acelerada (*taquicardia*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Fampridina Accord

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não precisa de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fampridina Accord

- **A substância ativa** é a fampridina.
- Cada comprimido de libertação prolongada contém 10 mg de fampridina.
- **Os outros componentes** são:
- Núcleo do comprimido: Hipromelose (E464), Sílica anidra coloidal (E551), celulose microcristalina (E460), estearato de magnésio (E572);
- Revestimento por película: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521)

Qual o aspeto de Fampridina Accord e conteúdo da embalagem

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, de forma oval, biconvexos, com bordos em bisel, com dimensões de aproximadamente 13,1 x 8,1 mm, com a gravação “FH6” num dos lados e liso no outro lado.

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de libertação prolongada são acondicionados em embalagens blister perfurado para dose unitária contendo 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona, Espanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

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