

fampyra[®] 10 mg
comprimidos de liberación prolongada
fampridina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fampyra 10 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de fampridina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido recubierto con película, de 13 x 8 mm, ovalado, biconvexo y de color blanquecino, con un borde liso y la inscripción A10 grabada en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fampyra está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha (EDSS 4-7).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con fampridina está sujeto a prescripción médica y bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de la EM.

Posología

La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg, dos veces al día, cada 12 horas (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). No se debe administrar fampridina con mayor frecuencia ni a dosis mayores de las recomendadas (ver sección 4.4). Los comprimidos se deben tomar sin alimentos (ver sección 5.2).

Dosis omitida

Se debe seguir siempre la pauta posológica habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Inicio y evaluación del tratamiento con Fampyra

- La prescripción inicial debe estar limitada entre dos y cuatro semanas de tratamiento, ya que generalmente los beneficios clínicos se deben identificar dentro de las dos a cuatro semanas tras comenzar con Fampyra.
- Se recomienda realizar una valoración de la capacidad de marcha, p. ej., la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies (T25FW, por sus siglas en inglés) o la aescala de marcha de esclerosis múltiple de 12 ítems (MSWS-12, por sus siglas en inglés) para evaluar la mejoría en un plazo de dos a cuatro semanas. Si no se observa ninguna mejoría, se debe suspender el tratamiento.
- Se debe suspender este medicamento si los pacientes no notifican ningún beneficio.

Reevaluación del tratamiento con Fampyra

Si se observa un empeoramiento en la capacidad de marcha, los médicos deberán considerar la interrupción del tratamiento para volver a valorar los beneficios de fampridina (ver arriba). La reevaluación debe incluir la retirada de este medicamento y la realización de una valoración de la capacidad de marcha. Se debe suspender el tratamiento con fampridina si los pacientes dejan de obtener un beneficio en la marcha.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Se debe comprobar la función renal en personas de edad avanzada antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda controlar la función renal para detectar cualquier insuficiencia renal en personas de edad avanzada (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

Fampridina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min) (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Fampyra se administra por vía oral.

El comprimido se debe tragar entero. No se debe dividir, triturar, disolver, chupar o masticar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Tratamiento concurrente con otros medicamentos que contienen fampridina (4-aminopiridina).

Pacientes con historia previa o presentación actual de crisis epilépticas.

Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min).

Uso concomitante de Fampyra con medicamentos inhibidores de los transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), por ejemplo: cimetidina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de crisis epilépticas

El tratamiento con fampridina aumenta el riesgo de crisis epilépticas (ver sección 4.8).

Este medicamento se debe administrar con precaución en presencia de cualquier factor que pueda reducir el umbral de crisis epilépticas.

Fampridina se debe suspender en pacientes que presenten una crisis epiléptica durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

Fampridina se excreta sin alterar principalmente por los riñones. Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones plasmáticas más altas que se asocian con un incremento de las reacciones adversas, en concreto con efectos neurológicos. Se recomienda determinar la función renal antes del tratamiento y su control periódico durante el tratamiento en todos los pacientes (en particular en las personas de edad avanzada cuya función renal pueda estar reducida). El aclaramiento de la creatinina puede calcularse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Se requiere precaución cuando se prescriba Fampyra en pacientes con insuficiencia renal leve o en pacientes que reciban medicamentos que sean sustratos de OCT2, por ejemplo: carvedilol, propranolol y metformina.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilácticas); la mayoría de estos casos ocurrieron en la

primera semana de tratamiento. Se debe prestar una atención especial a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe suspender la administración de este medicamento y no se volverá a administrar.

Otras advertencias y precauciones

Fampridina se debe administrar con precaución en pacientes con síntomas cardiovasculares del ritmo y trastornos cardíacos de la conducción sinoauricular o auriculoventricular (estos efectos se observan en la sobredosis). La información relativa a la seguridad es limitada en estos pacientes.

El aumento de la incidencia de mareos y trastornos del equilibrio observado con fampridina puede dar lugar a un aumento del riesgo de caídas. Por lo tanto, los pacientes deberán utilizar apoyos para andar según sea necesario.

En los estudios clínicos se observaron recuentos bajos de leucocitos en un 2,1 % de los pacientes que recibieron Fampra frente a un 1,9 % de los pacientes que recibieron placebo. Se observaron infecciones en los estudios clínicos (ver sección 4.8) y no se puede descartar un aumento de la tasa de infección y una alteración de la respuesta inmunitaria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

El tratamiento concurrente con otros medicamentos que contienen fampridina (4-aminopiridina) está contraindicado (ver sección 4.3).

La fampridina se elimina principalmente por los riñones con una secreción renal activa que representa alrededor del 60% (ver sección 5.2). OCT2 es el transportador responsable de la secreción activa de la fampridina. Por lo tanto, el uso concomitante de fampridina con inhibidores de OCT2, por ejemplo, la cimetidina, está contraindicado (ver sección 4.3) y el uso concomitante de la fampridina con medicamentos que son sustratos de OCT2, por ejemplo el carvedilol, el propranolol y la metformina, se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Interferón: se ha administrado fampridina de forma concomitante con interferón-beta y no se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas.

Baclofeno: se ha administrado fampridina de forma concomitante con baclofeno y no se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de fampridina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fampridina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fampridina se excreta en la leche materna humana o animal. No se recomienda utilizar Fampyra durante la lactancia.

Fertilidad

En los estudios realizados en animales no se observaron efectos en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fampyra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Fampyra en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en ensayos abiertos a largo plazo y en el ámbito postcomercialización.

Las reacciones adversas identificadas son principalmente neurológicas e incluyen crisis epilépticas, insomnio, ansiedad, trastornos del equilibrio, mareos, parestesia, temblores, cefalea y astenia. Esto es coherente con la actividad farmacológica de la fampridina. La incidencia más alta de reacciones adversas identificadas en los ensayos controlados con placebo, en pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fampridina a la dosis recomendada, se notificaron como infección en las vías urinarias (en aproximadamente el 12% de los pacientes).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías urinarias ¹ Gripe ¹ Nasofaringitis ¹ Infección vírica ¹	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia Angioedema Hipersensibilidad	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad	Frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Trastorno del equilibrio Vértigo Parestesia Temblores Crisis epilépticas ² Neuralgia del trigémino ³	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones Taquicardia	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión ⁴	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Dolor faringolaríngeo	Frecuentes Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dispepsia	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Urticaria	Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Molestia torácica ⁴	Frecuentes Poco frecuentes

¹ Ver sección 4.4

² Ver las secciones 4.3 y 4.4.

³ Incluye síntomas *de novo* y la exacerbación de neuralgia del trigémino existente

⁴ Estos síntomas se observaron en el contexto de la hipersensibilidad

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia) que han ocurrido con uno o más de los siguientes: disnea, molestia torácica, hipotensión, angioedema, exantema y urticaria. Para más información sobre las reacciones de hipersensibilidad, consultar las secciones 4.3 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública**.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas agudos de sobredosis con fampridina fueron coherentes con la estimulación del sistema nervioso central e incluyeron confusión, temblores, diaforesis, crisis epilépticas y amnesia.

Las reacciones adversas en el sistema nervioso central con altas dosis de 4-aminopiridina incluyen mareo, confusión, crisis epilépticas, estado epiléptico, movimientos involuntarios y coreoatetoides. Otros efectos adversos con altas dosis incluyen casos de arritmias cardíacas (por ejemplo, taquicardia supraventricular y bradicardia) y taquicardia ventricular como consecuencia de una posible prolongación del intervalo QT. Asimismo, se han recibido informes de hipertensión.

Control

Los pacientes que presenten sobredosis deben recibir tratamiento complementario. La actividad epiléptica repetida se debe tratar con benzodiazepina, fenitoína u otros tratamientos antiepilépticos agudos adecuados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX07.

Efectos farmacodinámicos

Fampyra es un bloqueante de los canales de potasio. Al bloquear los canales de potasio, fampridina reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Presumiblemente, al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado 3 ensayos confirmatorios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (MS-F203, MS-F204 y 218MS305). La proporción de respondedores fue independiente del tratamiento inmunomodulador concomitante (entre ellos, interferones, acetato de glatiramer, fingolimod y natalizumab). La dosis de Fampyra fue de 10 mg dos veces al día.

Estudios MS-F203 y MS-F204

La variable primaria en los estudios MS-F203 y MS-F204 fue la tasa de respondedores en la velocidad de la marcha determinada en la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (T25FW). Se definió respondedor como un paciente cuya velocidad de la marcha fue más rápida en al menos tres visitas de cuatro posibles, durante el periodo doble ciego, comparado con el valor máximo obtenido en cinco visitas sin tratamiento.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Fampyra fueron respondedores comparado con placebo (MS-F203: el 34,8% frente al 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: el 42,9% frente al 9,3%, $p < 0,001$).

Los pacientes que respondieron a Fampyra aumentaron la velocidad de la marcha en un promedio del 26,3% frente al 5,3% con placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) y del 25,3% frente al 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). La mejoría se observó rápidamente (en semanas) después de iniciar el tratamiento.

Se observaron mejorías estadística y clínicamente significativas en la marcha, según determinó la escala de 12 ítems de la marcha de esclerosis múltiple (MSWS).

Tabla 2: Ensayos MS-F203 y MS-F204

ENSAYO	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg 2 veces/día	Placebo	Fampyra 10 mg 2 veces/día
N.º de sujetos	72	224	118	119

ENSAYO	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg 2 veces/día	Placebo	Fampyra 10 mg 2 veces/día
N.º de sujetos	72	224	118	119
Mejoría constante	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Diferencia		26,5%		33,5%
IC _{95%}		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
Valor p		< 0,001		< 0,001
Mejoría ≥20%	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Diferencia		20,6%		19,2%
IC _{95%}		11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%
Valor p		<0,001		<0,001
Velocidad de la marcha Pies/seg.	Pies por seg.	Pies por seg.	Pies por seg.	Pies por seg.
Basal	2,04	2,02	2,21	2,12
Variable primaria	2,15	2,32	2,39	2,43
Cambio	0,11	0,30	0,18	0,31
Diferencia		0,19		0,12
Valor p		0,010		0,038
Cambio promedio %	5,24	13,88	7,74	14,36
Diferencia		8,65		6,62
Valor p		< 0,001		0,007
Puntuación en MSWS-12 (media, error estándar de la media)				
Basal	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Cambio promedio	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Diferencia		2,83		3,65
Valor p		0,084		0,021
LEMMT (media, error estándar de la media) (prueba muscular manual extremidades inferiores)				
Basal	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Cambio promedio	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Diferencia		0,08		0,05
Valor p		0,003		0,106

ENSAYO	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg 2 veces/día	Placebo	Fampyra 10 mg 2 veces/día
N.º de sujetos	72	224	118	119
Puntuación en Ashworth (prueba de espasticidad muscular)				
Basal	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Cambio promedio	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Diferencia		0,10		0,10
Valor p		0,021		0,015

Estudio 218MS305

El estudio 218MS305 se realizó en 636 sujetos con esclerosis múltiple y discapacidad en la marcha. La duración del tratamiento doble ciego fue de 24 semanas con un seguimiento de 2 semanas tras el tratamiento. La variable primaria fue la mejoría en la capacidad de marcha, determinada como la proporción de pacientes que alcanzaban una mejoría media ≥ 8 puntos respecto a la puntuación basal en MSWS-12 a lo largo de 24 semanas. En este estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos, ya que una mayor proporción de pacientes tratados con Fampyra demostró una mejoría en la capacidad de marcha, comparado con los pacientes tratados con placebo (riesgo relativo de 1,38 [IC del 95 %: 1,06, 1,70]). La mejoría se observó, por lo general, en un plazo de 2 a 4 semanas desde el inicio del tratamiento, y desapareció dentro de las 2 semanas posteriores a finalizar el tratamiento.

Los pacientes tratados con fampridina también demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la prueba de levantarse y andar (*Timed Up and Go*, TUG por sus siglas en inglés), una medida del equilibrio estático y dinámico y de la movilidad física. En esta variable secundaria, una mayor proporción de pacientes tratados con fampridina alcanzó una mejoría media ≥ 15 % respecto a la velocidad basal en la prueba TUG a lo largo de un periodo de 24 semanas, comparado con placebo. La diferencia en la escala de valoración del equilibrio de Berg (*Berg Balance Scale*, BBS), una medida del equilibrio estático, no fue estadísticamente significativa.

Además, los pacientes tratados con Fampyra demostraron una mejoría media estadísticamente significativa respecto al valor basal comparado con placebo en la puntuación física de la Escala sobre el Impacto de la Esclerosis Múltiple (*Multiple Sclerosis Impact Scale*, MSIS-29) (diferencia en la MMC de $-3,31$, $p < 0,001$).

Tabla 3: Estudio 218MS305

A lo largo de 24 semanas	Placebo N = 318*	Fampyra 10 mg 2 veces/día N = 315*	Diferencia (IC del 95%) Valor p
Proporción de pacientes con una mejoría media ≥ 8 puntos respecto a la puntuación basal en MSWS-12	34 %	43 %	Diferencia del riesgo: 10,4 % (3 %; 17,8 %) 0,006
Puntuación en MSWS-12 Basal Mejoría respecto a la puntuación basal	65,4 -2,59	63,6 -6,73	MMC: -4,14 (-6,22; -2,06) <0,001
TUG Proporción de pacientes con una mejoría media ≥ 15 % en la velocidad en TUG	35 %	43 %	Diferencia del riesgo: 9,2% (0,9 %; 17,5 %) 0,03
TUG Basal Mejoría respecto a la puntuación basal (seg)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	MMC: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
Puntuación física en MSIS-29 Basal Mejoría desde la puntuación basal	55,3 -4,68	52,4 -8,00	MMC: -3,31 (-5,13; -1,50) <0,001
Puntuación en BBS Basal Mejoría respecto a la puntuación basal	40,2 1,34	40,6 1,75	MMC: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

*Población por intención de tratar = 633; MMC = Media de mínimos cuadrados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Fampyra en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La fampridina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. La fampridina tiene un índice terapéutico estrecho. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de liberación prolongada Fampyra no se ha evaluado, pero

la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) es del 95%. Los comprimidos de liberación prolongada Fampyra tienen un retraso en la absorción de fampridina manifestado por un aumento más lento a una concentración máxima más baja, sin ningún efecto en el grado de absorción.

Cuando los comprimidos de liberación prolongada de Fampyra se toman con alimentos, la disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de la fampridina es aproximadamente del 2-7% (dosis de 10 mg). No se espera que esta pequeña reducción en el AUC produzca una disminución de la eficacia terapéutica. Sin embargo, la $C_{m\acute{a}x}$ aumenta en un 15-23%. Dado que existe una clara relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ y las reacciones adversas relacionadas con la dosis, se recomienda tomar Fampyra sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

La fampridina es un principio activo liposoluble que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La fampridina no se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (la fracción de unión oscila entre el 3-7% en el plasma humano). La fampridina tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,6 l/kg. La fampridina no es un sustrato de la glicoproteína P.

Biotransformación

La fampridina se metaboliza en los seres humanos mediante la oxidación a 3-hidroxi-4-aminopiridina y se conjuga adicionalmente a sulfato 3-hidroxi-4-aminopiridina. No se encontró actividad farmacológica de los metabolitos de la fampridina frente a canales de potasio seleccionados *in vitro*.

La 3-hidroxilación de fampridina a 3-hidroxi-4-aminopiridina por los microsomas hepáticos humanos pareció catalizarse por el citocromo P450 2E1 (CYP2E1).

Hubo indicios de inhibición directa de CYP2E1 por fampridina a 30 μ M (aproximadamente una inhibición del 12%), lo que es aproximadamente 100 veces la concentración promedio de la fampridina plasmática determinada para el comprimido de 10 mg.

El tratamiento con fampridina de hepatocitos humanos cultivados tuvo un efecto pequeño o nulo en la inducción de las actividades enzimáticas de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5.

Eliminación

La vía principal de eliminación de la fampridina es la excreción renal, con aproximadamente el 90% de la dosis recuperada en la orina como principio activo sin alterar en 24 horas. El aclaramiento renal (CLR 370 ml/min) es sustancialmente mayor que la filtración glomerular debido a la combinación de la filtración glomerular y la

excreción activa por el transportador OCT2 renal. La excreción fecal representa menos del 1% de la dosis administrada.

Fampridina se caracteriza por una farmacocinética lineal (proporcional a la dosis) con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 6 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y, en menor medida, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis. No hay indicios de acumulación clínicamente relevante de la fampridina administrada a la dosis recomendada en pacientes con la función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, la acumulación se produce en relación con el grado de insuficiencia.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Fampridina se excreta principalmente sin alterar por los riñones, y sabiéndose que el aclaramiento de la creatinina disminuye con la edad, se recomienda el control de la función renal en personas de edad avanzada (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No hay datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia renal

La fampridina se elimina principalmente por los riñones como principio activo sin alterar y por lo tanto se debe controlar la función renal en pacientes que puedan tener la función renal afectada. Puede esperarse que los pacientes con insuficiencia renal leve tengan aproximadamente de 1,7 a 1,9 veces las concentraciones de fampridina alcanzadas por los pacientes con una función renal normal. Fampridina no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se estudió la fampridina en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas en varias especies animales.

Las respuestas adversas a la fampridina administrada por vía oral aparecieron pronto, produciéndose en la mayoría de los casos en las primeras 2 horas después de la dosis. Los signos clínicos evidentes después de dosis únicas altas o de dosis menores repetidas fueron similares en todas las especies e incluyeron temblores, convulsiones, ataxia, disnea, pupilas dilatadas, postración, vocalización anormal, respiración rápida y exceso de salivación. Asimismo, se observaron anomalías en la marcha e hiperexcitabilidad. Estos signos clínicos no fueron inesperados y representan una desmesurada farmacología de la fampridina. Además, se observaron casos individuales mortales, de obstrucciones en las vías urinarias en ratas. La relevancia clínica de estos hallazgos permanece sin

dilucidar, pero no puede descartarse una relación causal con el tratamiento con fampridina.

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos, se observó una disminución en el peso y en la viabilidad de los fetos y crías con dosis maternoalmente tóxicas. Sin embargo, no se produjo un aumento del riesgo de malformaciones o de efectos adversos en la fertilidad.

En una batería de estudios *in vitro* e *in vivo*, la fampridina no mostró ningún potencial mutagénico, clastogénico o carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Dióxido de silicio coloidal anhidro
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Tras la primera apertura de un frasco, usar en 7 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar los comprimidos en el envase original para protegerlos de la luz y humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con cápsulas de cierre de polipropileno.
Cada frasco contiene 14 comprimidos y un desecante de gel de sílice.
Tamaño de envase de 28 comprimidos (2 frascos de 14).
Tamaño de envase de 56 comprimidos (4 frascos de 14).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR E IMPORTADOR

Biogen Chile S.p.A.
Miraflores N°222, Piso 28, Santiago,
Chile.

8. FABRICANTE

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