FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FAMPRIDINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg

Folleto de Información al Profesional

FAMPRIDINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

10 mg

1. INDICACIONES Y USOS

La fampridina está indicada para la mejoría sintomática de la capacidad de caminar en pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) que han demostrado mejoras después de 8 semanas de tratamiento.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis máxima recomendada de fampridina es una tableta de 10 mg dos veces al día, tomada con o sin comida, y ésta no debe ser excedida. Las dosis se deben tomar aproximadamente con 12 horas de diferencia. Los comprimidos solo se deben tomar completos; sin dividir, aplastar, masticar ni disolver. Los pacientes no deben tomar una dosis doble o extra si olvidan una dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con fampridina debe conocerse una estimación de la depuración de creatinina (Clearance de Creatinina), la cual debe ser monitoreada por lo menos una vez al año, durante el tratamiento con fampridina. El valor de Clearance de Creatinina se puede estimar usando la siguiente ecuación (multiplicando por 0,85 para las mujeres):

$$CrCl = [(140 – edad) * peso (kg)] / [SueroCr (mg/dl) * 72]$$

En los pacientes con insuficiencia renal leve (con depuración de creatinina 51-80 mL/min), los niveles plasmáticos de fampridina pueden acercarse a los que se ven con una dosis de 15 mg dos veces al día, una dosis que puede estar asociada con un mayor riesgo de convulsiones. Como la insuficiencia renal leve es común después de los 50 años, la estimación de la depuración de creatinina es especialmente importante en estos pacientes. Los beneficios potenciales de fampridina deben ser cuidadosamente considerados contra el riesgo de convulsiones en estos pacientes [*véase Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología Clínica (12.4)].*

No se demostró ningún beneficio adicional con dosis superiores a 10 mg dos veces al día y las reacciones adversas y abandonos, debido a las reacciones adversas, fueron más frecuentes con dosis más altas *[ver Información completa para el Paciente Aprobado por la FDA en "Instrucciones de uso"].*

3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de fampridina están disponible con una concentración de 10 mg y es un comprimido recubierto de color blanco a blanco opaco, biconvexos, de forma oval y borde biselado, con el grabado "D 10" en un lado, y plano en el otro.

4. CONTRAINDICACIONES

El uso de fampridina está contraindicado en las siguientes condiciones:

• Antecedentes de convulsiones. Antes de iniciar el tratamiento con Fampridina todos los pacientes deben ser evaluados por su riesgo de convulsiones, tomando la historia clínica del paciente. Los pacientes que sean considerados en nivel de alto riesgo de convulsiones por el médico, deben ser excluidos del tratamiento.

• Insuficiencia renal moderada o grave (CrCl≤50 mL/min o VFG menor a 59 mL/min/1,73 m^2)

• Antecedentes de hipersensibilidad a fampridina o 4-aminopiridina

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La fampridina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes de convulsiones o con evidencia de actividad epileptiforme en un EEG, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. El riesgo de convulsiones en pacientes con actividad epileptiforme en un EEG es desconocida, y podría ser sustancialmente mayor que la observada en estudios clínicos sobre la fampridina. La fampridina debe interrumpirse y no reiniciarse con pacientes que experimentan una convulsión durante el tratamiento. La fampridina está contraindicada en pacientes con antecedentes de convulsiones *[vea Contraindicaciones (4)].*

5.2. Insuficiencia Renal

La fampridina se elimina principalmente por vía renal, como fármaco inalterado *[ver Farmacología Clínica (12.4)].*

Dado que los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina ≤ 50 mL/min) requerirían una dosis menor de 10 mg dos veces al día y no hay disponible dosis más pequeña que 10 mg, la fampridina está contraindicado en estos pacientes *[véase Contraindicaciones (4)].*

En los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 51-80 mL/min), los niveles plasmáticos de fampridina pueden acercarse a los que se ven en una dosis de 15 mg dos veces al día, una dosis que puede estar asociada con un mayor riesgo de convulsiones [*véase Advertencias y precauciones (5.1)].*

5.3. Tratamiento concurrente con otras formas de 4-aminopiridina

La fampridina no debe tomarse con otras formas de 4-aminopiridina (4-AP, Fampridine) ya que el ingrediente activo es el mismo.

Los pacientes deben suspender el uso de cualquier producto que contenga 4-aminopiridina antes de iniciar el tratamiento con fampridina con el fin de reducir la posibilidad de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

6. REACCIONES ADVERSAS

Anafilaxia

Fampridina puede causar anafilaxia y reacciones alérgicas severas. Los signos y síntomas incluyen compromiso respiratorio, urticaria y angioedema de la lengua y la garganta. Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de la anafilaxia y deben ser instruidos de descontinuar Fampridina y buscar inmediatamente asistencia médica.

Infecciones de las vías urinarias

Las infecciones de las vías urinarias fueron reportadas como la reacción adversa más frecuente en los estudios controlados en los pacientes que tomaron Fampridina 10 mg dos veces al día (12%), comparado con el placebo (8%). Estas infecciones deben ser evaluadas y tratadas.

Datos de ensayos clínicos

Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que ocurren a una frecuencia ≥ 2% en el período de tratamiento activo con Fampridina que con el placebo y en consideración con otros datos de fampridina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FAMPRIDINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg

La mayor incidencia de reacciones adversas identificadas a partir de ensayos placebo controlados en pacientes con EM con FAMPYRA suministrada según la dosis recomendada, se relacionan con la excitación del sistema nervioso, como se espera de acuerdo al mecanismo de acción de FAMPYRA. Éstas incluyen insomnio, trastorno del equilibrio, mareo, dolor de cabeza y astenia. También se informan con mayor frecuencia infección en el tracto urinario.

GS MedDRA	Reacción Adversa	Categoría de Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección en tracto urinario	Muy común
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Angioedema Hipersensibilidad	Poco común Poco común Poco común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad	Común Común
Trastornos del sistema nervioso	Covulsiones Trastorno del equilibrio Mareo Dolor de cabeza Parestesia Temblores	Poco común Común Común Común Común Común
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Poco común
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastínicos	Dolor faringolaringeal Disnea	Común Común
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Constipación Dispepsia	Común Común Común Común
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash Urticaria	Poco común Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia Malestar en el pecho	Común Poco común

* Estos síntomas fueron observados en el contexto de hipersensibilidad.

Datos después del lanzamiento al mercado

Las reacciones adversas sospechadas informadas posteriores al lanzamiento al mercado que no están incluidas bajo "Datos de ensayos clínicos" se encuentran descritas a continuación:

Convulsiones

Después del lanzamiento al mercado ha habido reportes de convulsiones. Factores de confusión pueden haber contribuido a la ocurrencia de convulsiones en algunos pacientes.

Hipersensibilidad

En la experiencia post-marketing, han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia) las cuales han ocurrido con uno o más de los siguientes: Disnea, malestar en el pecho, hipotensión, angioedema, rash y urticaria.

7. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

En los seres humanos, la fampridina se elimina principalmente sin cambios por los riñones. No se detectaron interacciones de drogas clínicamente significativas. En particular, no se identificó ninguna interacción entre fampridina y baclofeno [*ver Farmacología Clínica, Farmacocinética (12.3)].*

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1. Embarazo
Embarazo Categoría C
No hay estudios adecuados y bien controlados de fampridina en mujeres embarazadas. La administración de fampridina a animales durante el embarazo y la lactancia dio como resultado una disminución de la viabilidad de la descendencia y del crecimiento, utilizando dosis similares a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 20 mg/día. La fampridina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En los estudios de desarrollo de la toxicidad en ratas y conejos, la fampridina fue administrada por vía oral en dosis de hasta 10 y 5 mg/kg/día, respectivamente, durante el período de organogénesis. Estas dosis son aproximadamente 5 veces la MRHD sobre una base de una superficie corporal (mg/m^2). No se encontraron evidencias de desarrollo de la toxicidad en ninguna de las especies a las dosis más altas ensayadas, que eran tóxicas para la madre. La administración oral de fampridina (a dosis de 1, 3, y 9 a 6 mg/kg/día; alta dosis reducida durante la segunda semana de la dosificación) a ratas durante los períodos de embarazo y lactancia resultó en una disminución de la supervivencia y del crecimiento de

la descendencia. La dosis sin efecto de desarrollo de la toxicidad en ratas para el pre y postnatal (1 mg/kg) es de aproximadamente 0,5 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2.

8.2. Parto y Nacimiento

El efecto de la fampridina en el parto y nacimiento es desconocido.

8.3. Madres lactantes

No se sabe si la fampridina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los lactantes cuyas madres toman fampridina, debe tomarse una decisión si interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8.4. Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la fampridina en pacientes menores de 18 años de edad.

8.5. Uso geriátrico

Los estudios clínicos de fampridina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más, para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Un análisis farmacocinético de la población mostró que la depuración de la fampridina disminuyó modestamente con el aumento de la edad, pero no lo suficiente como para requerir una modificación de la dosis con la edad. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes.

Se sabe que la fampridina que se excreta sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones adversas, incluyendo convulsiones, es mayor a medida que aumenta la exposición a la fampridina. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una disminución de la función renal, es especialmente importante conocer la estimación de la depuración de la creatinina (ClCr) en estos pacientes *[véase Advertencias y precauciones (5.2)].*

8.6. Función renal alterada

La depuración de la fampridina disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se correlaciona significativamente con la depuración de creatinina (ClCr) *[ver Farmacología Clínica, Poblaciones Especiales (12.4)]*. La fampridina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (CrCl ≤50 mL/min) [*véase Contraindicaciones (4)].* El riesgo de convulsiones en pacientes con insuficiencia renal leve es desconocida (CrCl 51-80 mL/min), pero los niveles plasmáticos de fampridina de estos pacientes pueden acercarse a los que se ven con una dosis de 15 mg dos veces al día, una dosis que puede estar asociada con un aumento del riesgo de convulsiones. Si se desconoce la depuración de creatinina estimada, esta debe calcularse antes de iniciar el tratamiento con fampridina [*ver Dosis y Administración (2) y Advertencias y precauciones (5.2)].*

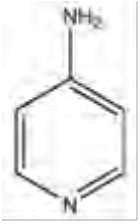
9. SOBREDOSIS

Tres casos de sobredosis se informaron en los ensayos clínicos controlados con fampridina, con la participación de dos pacientes con EM. El primer paciente tomó seis veces la dosis actualmente recomendada (60 mg) y fue llevado a la sala de emergencias con su estado mental alterado. El segundo paciente tomó 40 mg de dosis en dos ocasiones distintas. En el primer caso, el paciente experimentó una crisis parcial compleja y, en el segundo caso, un período de confusión. Ambos pacientes se recuperaron al día siguiente sin secuelas.

Varios casos de sobredosis se encuentran en la literatura científica en los que se utilizaron diferentes formulaciones de fampridina, resultando numerosos eventos adversos, incluyendo convulsiones, confusión, temblores, sudoración y la amnesia. En algunos casos, los pacientes desarrollaron un estado epiléptico, requiriendo la atención de un intensivo apoyo y eran sensibles a la terapia estándar para las convulsiones. En el informe de un caso publicado, se narra que un paciente con EM que ingirió 300 mg de 4-aminopiridina (fampridina) desarrolló una condición que se parecía a la encefalitis límbica. Este paciente desarrolló debilidad, conciencia reducida, pérdida de la memoria, habla hipofónica e hiperintensidades en el lóbulo temporal en la Imagen de Resonancia Magnética. Con el tiempo el paciente ha mejorado el habla, su lenguaje y su ambulación, y una resonancia magnética a los 4 meses después de la sobredosis no mostraron señales de anomalías. En un año, el paciente sigue teniendo dificultad con la memoria a corto plazo y con el aprendizaje de nuevas tareas.

10. DESCRIPCION

La fampridina es un bloqueador de los canales de potasio, disponible en una tableta con una concentración de 10 mg. Cada comprimido contiene 10 mg fampridina formulado como una tableta de liberación prolongada para la administración oral dos veces al día. fampridina es también conocido por su nombre químico, 4-aminopiridina, con la siguiente estructura:



Los comprimidos de liberación prolongada de fampridina están disponibles en comprimidos con una concentración de 10 mg, son de color blanco a blanco opaco, biconvexos, de forma oval y borde biselado, con el grabado “D 10” en un lado, y plano en el otro, y contienen 10 mg de fampridina. Los

ingredientes inactivos consisten en Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

La fampridina es un polvo blanco fino con un peso molecular de 94,1, CAS 504-24-5, y una fórmula molecular de $C_5H_6N_2$. En condiciones ambientales la fampridina es soluble en agua, metanol, acetona, tetrahidrofurano, isopropanol, acetonitrilo, N, N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y etanol.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1. Mecanismo de acción

El mecanismo por el cual la fampridina ejerce su efecto terapéutico no ha sido dilucidado completamente. La fampridina es un bloqueador de los canales de potasio de amplio espectro. En estudios con animales, la fampridina ha demostrado que aumenta la conducción de acciones potenciales en los axones desmielinizados a través de la inhibición de los canales de potasio.

11.2. Farmacodinamia

La fampridina no prolonga el intervalo QTc y no tiene un efecto clínicamente importante en la duración del QRS.

11.3. Farmacocinética

Absorción y Distribución

La fampridina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de liberación prolongada de fampridina no ha sido evaluada, pero la biodisponibilidad relativa es del 96%, cuando se compara con una solución oral acuosa. La liberación prolongada retrasa la absorción de los comprimidos de fampridina con relación a la formulación de la solución, dando un aumento más lento a una menor concentración máxima (Cmax), con ningún efecto sobre el grado de absorción (AUC). Una dosis única de la tableta de fampridina de 10 mg administradas a voluntarios sanos en ayunas, dieron concentraciones máximas que van desde 17,3 mg/mL a 21,6 mg/mL las que se producen 3 a 4 horas después de la administración (Tmax). En comparación, la Cmax con la misma dosis de 10 mg de fampridina en una solución oral fue de 42,7 mg/mL y ocurrió aproximadamente 1,3 horas después de la dosificación. La exposición aumentó proporcionalmente con la dosis.

La fampridina está en gran parte no unida a las proteínas plasmáticas (97-99%). El volumen aparente de distribución es de 2,6 L/kg.

No hay ninguna diferencia aparente en los valores de los parámetros farmacocinéticos tras la administración de tabletas de fampridina a cualquier voluntario sano o a los pacientes con EM.

Cuando fampridina se toma con alimentos, hay un ligero aumento de la Cmax (12-17%) y una ligera disminución de la AUC (4-7%). Estos cambios en la exposición no son clínicamente significativos, y por lo tanto el medicamento se puede tomar con o sin alimentos [*ver Dosis y Administración (2)].*

Metabolismo y Eliminación

La eliminación de fampridina y los metabolitos es casi completa después de 24 horas, con 95,9% de la dosis recuperada en la orina y 0,5% recuperado en las heces. La mayor parte de la radiactividad excretada en la orina fue fármaco original (90,3%). Se identificaron dos metabolitos: 3-hidroxi-4-aminopiridina (4,3%) y sulfato de 3-hidroxi-4-aminopiridina (2,6%). Se ha demostrado que estos metabolitos no tienen actividad farmacológica sobre los canales de potasio.

La aparente eliminación de la vida media de la fampridina, después de la administración de la formulación del comprimido de liberación prolongada, es de 5.2 a 6.5 horas. La vida media plasmática del conjugado de sulfato es de aproximadamente 7.6 horas y la vida media del 3-hidroxi-4-aminopiridina no se pudo calcular porque las concentraciones de la mayoría de los sujetos eran cerca o por debajo del límite de cuantificación.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que la CYP2E1 fue la principal enzima responsable de la 3-hidroxilación de la fampridina. La identidad de las enzimas CYP sospechosas de jugar un papel menor en la 3-hidroxilación de la fampridina no se pudo establecer de manera inequívoca.

11.4. Población Especial

Pediatría

La seguridad y eficacia de la fampridina en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Geriatría

Un análisis farmacocinético de la población mostró que la depuración de la fampridina disminuyó modestamente con la edad, pero no lo suficiente como para requerir una modificación de la dosis.

Género

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FAMPRIDINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg

Un análisis farmacocinético de la población sugirió que se espera que las pacientes femeninas tengan una mayor concentración plasmática máxima de fampridina que los pacientes masculinos. La magnitud de estas diferencias es pequeña y no requiere ninguna modificación de la dosis.

Insuficiencia renal *[vea Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones, insuficiencia renal (5.2)].*
La farmacocinética de la fampridina se estudió en 9 hombres y 11 mujeres con diferentes grados de función renal.
La eliminación de la droga se correlaciona significativamente con la depuración de creatinina. La depuración corporal total de la fampridina se redujo en aproximadamente un 45% en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 51-80 mL/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada se redujo alrededor de un 50% (CrCl = 30-50 mL/min), y alrededor del 75% en pacientes con insuficiencia renal grave CrCl <30 mL/min). La vida media terminal de la fampridina es aproximadamente 3,3 veces mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave, pero no se prolonga en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado la farmacocinética de la fampridina en sujetos con insuficiencia hepática. Dado que la fampridina se excreta inalterada, principalmente en la orina, no se espera que la insuficiencia hepática afecte significativamente la farmacocinética de la fampridina o la dosificación recomendada.

Raza
Hubo muy pocos no caucásicos en la población de pacientes para evaluar el efecto de la raza.

Interacciones medicamentosas
Efectos de los medicamentos co-administrados en fampridina

Interferón
La cinética de la fampridina no se vio afectada por la co-administración de inyecciones subcutáneas de 8 millones de unidades de interferón beta-1b.

Baclofeno
Basado en un análisis de la población, la cinética la fampridina no fue afectada por el Baclofeno.

Efectos de la fampridina en la Droga co-administrada
Los datos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que la fampridina no era un inhibidor directo o dependiente del tiempo de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5. No es probable que la fampridina afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas.

Otros estudios *in vitro* con hepatocitos humanos cultivados con 0.025 µM, 0.25 µM, 2.5 µM y 25 µM de fampridina tenían poco o ningún efecto sobre las actividades enzimáticas en la CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5. En consecuencia es remoto, el potencial de fampridina para inducir hepatocitos humanos a concentraciones terapéuticas.

In vitro, la fampridina no es un sustrato o un inhibidor para el transportador de p-glicoproteína. Es poco probable que la farmacocinética de la fampridina sea afectada por las drogas que inhiben el transportador de p-glicoproteína y no es probable que la fampridina afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos del transportador de p-glicoproteína.

12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

***Carcinogénesis*:** Durante dos años se efectuaron estudios dietéticos de la carcinogenicidad de la fampridina en ratones y ratas. En los ratones, las dosis probadas (aproximadamente 2, 12.5, y 80 mg/kg/día) que estaban asociadas con exposiciones plasmáticas (AUC) de hasta 11 veces el AUC plasmático en humanos, utilizándose la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 20 mg/día. No hubo evidencia de carcinogenicidad relacionada con la droga.

En las ratas, las dosis ensayadas (aproximadamente 2, 6, y 18 mg/kg/día) fueron de aproximadamente 1, 3 y 9 veces la MRHD sobre la base de una superficie corporal (mg/m^2). Con la dosis más alta ensayada hubo un aumento significativo en los pólipos uterinos.

***Mutagénesis*:** La fampridina fue negativo *in vitro* (mutación inversa en bacterias, linfoma tk del ratón, aberración cromosómica) e *in vivo* (médula ósea de ratón, micronúcleos de eritrocitos de rata) en ensayos de toxicología genética.

Deterioro de la fertilidad: la administración oral de fampridina (dosis de 1, 3 y 9 mg/kg/día) a ratas machos y hembras, antes y durante el apareamiento, y continuando con las hembras hasta el día 13 de la gestación, o el día 21 de la lactancia, no significó ningún efecto adverso sobre la fertilidad. Se observó una reducción de la viabilidad de la descendencia y el peso corporal a 9 mg/kg/día. La dosis media (una dosis sin efecto) fue similar a la MRHD sobre una base de mg/m^2.

13. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN A LOS PACIENTES

13.1 Almacenamiento

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.