

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fampridina Teva 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

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.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, biconvexos, de forma ovalada, recubiertos con película, de liberación prolongada, con la inscripción R10 en una cara. Sin inscripción en la otra.

Dimensiones: aproximadamente 8 x 13 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fampridina Teva 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 Teva 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 otro comprimido por la noche). Fampridina Teva no se debe administrar 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).

Inicio y evaluación del tratamiento con Fampridina Teva

- 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 Fampridina Teva.
- 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 escala 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 con Fampridina Teva.
- Se debe suspender el tratamiento con Fampridina Teva si los pacientes no notifican ningún beneficio.

Reevaluación del tratamiento con Fampridina Teva

Si se observa un empeoramiento en la capacidad de la 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 Fampridina Teva y la realización de una valoración de la marcha. Se debe suspender el tratamiento con Fampridina Teva si los pacientes dejan de obtener un beneficio en la marcha.

Dosis omitida

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

Personas de edad avanzada

Se debe comprobar la función renal en personas de edad avanzada antes de iniciar el tratamiento con Fampridina Teva. 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 Teva 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 Fampridina Teva en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento 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 fampridina 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).

Fampridina 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 prescribe fampridina en pacientes con insuficiencia renal leve o en pacientes tratados con medicamentos que son sustratos del OCT2, por ejemplo, carvedilol, propanolol y metformina.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo reacción anafiláctica); la mayoría de estos casos ocurrieron en la primera semana de tratamiento. Se debe prestar 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 fampridina 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 fampridina 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 solo se han realizado en adultos.

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

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 fampridina. Por lo tanto, el uso concomitante de fampridina con inhibidores de OCT2, por ejemplo, cimetidina, está contraindicado (ver sección 4.3) y el uso concomitante de fampridina con medicamentos que son sustratos de OCT2 por ejemplo, carvedilol, propanolol y metformina se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Interferón: Fampridina se ha administrado concomitantemente con interferón-beta y no se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas

Baclofeno: Fampridina se ha administrado concomitantemente 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.

Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución es preferible evitar el uso de fampridina en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fampridina se excreta en la leche materna humana o animal. Fampridina no está recomendado 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

Fampridina tiene una influencia moderada sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas porque fampridina puede causar mareos.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de fampridina se ha evaluado en estudios clínicos controlados y aleatorizados, en estudios abiertos a largo plazo y en el ámbito poscomercialización.

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

Se presentan las reacciones adversas conforme al sistema de clasificación de órganos 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.

Sistema MedDRA de Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario ¹	Muy frecuentes
	Gripe ¹	Frecuentes
	Nasofaringitis ¹	Frecuentes
	Infección vírica ¹	Frecuentes
Infecciones del sistema inmune	Anafilaxis	Poco frecuentes
	Angioedema	Poco frecuentes
	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Trastorno del equilibrio	Frecuentes
	Vértigo	Frecuentes
	Parestesia	Frecuentes
	Temblores	Frecuentes
	Crisis epilépticas ³	Poco frecuentes

	Exacerbación de la neuralgia del trigémino	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión ²	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes
	Dolor faringolaríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nausea	Frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuentes
	Molestia torácica ²	Poco frecuentes

¹ Ver sección 4.4

² Estos síntomas se observaron en el contexto de la hipersensibilidad

³ Ver las secciones 4.3 y 4.4

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia poscomercialización, 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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.

Los efectos adversos 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 notificaciones de hipertensión.

Tratamiento

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 medicamentos del sistema nervioso, código ATC: N07XX07

Efectos farmacodinámicos

Fampridina es un bloqueante de los canales de potasio. Mediante el bloqueo de 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 de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de confirmación (MS-F203 y MS-F204 y 218MS305). La proporción de respondedores fue independiente del tratamiento inmunomodulador concomitante (entre ellos, interferones, acetato de glatiramero, fingolimod y natalizumab). La dosis de fampridina fue de 10 mg dos veces al día.

Estudios MS-F203 y MS-F204

La variable principal 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 fampridina 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 fampridina 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 con fampridina.

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

Tabla 1: Ensayos MS-F203 y MS-F204

ESTUDIO*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridina 10 mg 2 veces/día	Placebo	Fampridina 10 mg 2 veces/día
Nº 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 por seg.	Pies por seg.	Pies por seg.	Pies por seg.

Pies/seg.					
Basal	2,04	2,02	2,21	2,12	
Variable principal	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 (1,4)	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	
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 principal 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 fampridina 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 fampridina 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 2: Estudio 218MS305

A lo largo de 24 semanas	Placebo N = 318*	Fampridina 10 mg 2/d N = 315*	Diferencia (IC del 95%) Valor <i>p</i>
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			LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001
Basal	65,4	63,6	
Mejoría respecto a la puntuación basal	-2,59	-6,73	
TUG			Diferencia del riesgo: 9,2% (0,9%; 17,5%) 0,03
Proporción de pacientes con una mejoría media $\geq 15\%$ en la velocidad en TUG	35%	43%	
TUG			MMC: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
Basal	27,1	24,9	
Mejoría respecto a la puntuación basal (seg)	-1,94	-3,3	
Puntuación física en MSIS-29			MMC -3.31 (-5,13 ; -1,50) <0,001
Basal	55,3	52,4	
Mejoría desde la puntuación basal	-4,68	-8,00	
Puntuación en BBS			MMC: 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141
Basal	40,2	40,6	
Mejoría respecto a la puntuación basal	1,34	1,75	

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con fampridina 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 de fampridina no se ha evaluado, pero la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) es del 95%. Los comprimidos de liberación prolongada de fampridina 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 fampridina 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 fampridina sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

La fampridina es un medicamento 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 medicamento 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 medicamento 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 maternalmente 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 del comprimido:

Hidrogenofosfato de calcio dihidrato

Hipromelosa

Sílice coloidal anhidra

Estearato magnésico

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación de temperatura.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminioAl / PVC /PVDC y blíster unidosis.

Blíster de aluminio OPA/Al/PE y blíster unidosis con desecante de óxido de calcio.

Tamaño de envases: blíster de 28 y 56 comprimidos y blíster unidosis de 28x1 y 56x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas 28108, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/ 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>)