

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fampridina Accord 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.

Comprimido ovalado, biconvexo, biselado, de color blanco a blanquecino y recubierto con película, de aproximadamente 13,1 x 8,1 mm y grabado con “FH6” en una cara y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fampridina Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord

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

Reevaluación del tratamiento con Fampridina Accord

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 Accord (ver arriba). La

reevaluación debe incluir la retirada de Fampridina Accord y la realización de una valoración de la capacidad de marcha. Se debe suspender el tratamiento con Fampridina Accord 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.

Edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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 en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Fampridina Accord se administra por vía oral.

El comprimido se debe tragar entero. No se debe dividir, machacar, 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 creatinina <50 ml/min).

Uso concomitante de Fampridina Accord 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 Accord se debe administrar con precaución en presencia de cualquier factor que pueda reducir el umbral de crisis epilépticas.

Fampridina Accord se debe suspenderse 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 Fampridina Accord a pacientes con insuficiencia renal leve o a pacientes tratados con 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 Fampridina Accord y no se volverá a administrar.

Otras advertencias y precauciones

Fampridina Accord se debe administrar con precaución en pacientes con síntomas cardiovasculares del ritmo y trastornos cardiacos 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 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 Accord durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fampridina se excreta en la leche materna humana o animal. No se recomienda utilizar Fampridina Accord 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 Fampridina Accord sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada ya que fampridina puede producir mareos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de fampridina en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en ensayos 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, 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 las reacciones adversas

A continuación, 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 en las vías urinarias ¹	Muy frecuentes
	Gripe ¹	Frecuentes
	Nasofaringitis ¹	Frecuentes
	Infección vírica ¹	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	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 ²	Poco frecuentes
	Neuralgia del trigémino ³	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión ⁴	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes
	Dolor faringolaríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	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 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 notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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 mareos, 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

Fampridina 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 de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de confirmación (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 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

ENSAYO	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridina 10 mg 2 veces/día	Placebo	Fampridina 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 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 (1,34)	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
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 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			MMC: 0,41
Basal	40,2	40,6	(-0,13; 0,95)
Mejoría respecto a la puntuación basal	1,34	1,75	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 el medicamento de referencia con contenido de 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 fampridina no se ha evaluado, pero la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) es del 95%. Los comprimidos de liberación prolongada 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 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 ($C_{\text{máx}}$) 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

Edad avanzada

Fampridina se excreta principalmente sin alterar por los riñones, y sabiéndose que el aclaramiento de creatinina disminuye con la edad, se recomienda monitorizar la función renal en los pacientes 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 Accord no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (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 de los comprimidos:

Hipromelosa (E464)
Sílice, coloidal anhidra (E551)
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E572)

Película de recubrimiento:

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no necesita ninguna condición especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con blísteres unidos perforados de aluminio/aluminio de 28 x 1 o 56 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 24 de septiembre de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Malta

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
fampridina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de fampridina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos de liberación prolongada
28 x 1 comprimidos de liberación prolongada
56 x 1 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fampridina Accord

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
fampridina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Dejar pasar 12 horas entre cada comprimido

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG fampridina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fampridina Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fampridina Accord
3. Cómo tomar Fampridina Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fampridina Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fampridina Accord y para qué se utiliza

Fampridina Accord es un medicamento que se utiliza para mejorar la marcha en adultos (18 años o mayores) con esclerosis múltiple (EM) que presentan discapacidad en la marcha. En la esclerosis múltiple, la inflamación destruye el recubrimiento protector de los nervios, lo que da lugar a debilidad muscular, rigidez muscular y dificultad para andar.

Fampridina Accord contiene el principio activo fampridina que pertenece a un grupo de medicamentos llamados bloqueantes de los canales de potasio. Actúan frenando la salida de potasio de las células nerviosas que están dañadas por la EM. Se cree que este medicamento actúa dejando que las señales pasen por el nervio de forma más normal, lo que le permite andar mejor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fampridina Accord

No tome Fampridina Accord

- si es **alérgico** a la fampridina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene crisis epilépticas o alguna vez ha tenido una **crisis epiléptica** (también llamado ataque o convulsión)
- si tiene **problemas de riñón**
- si toma un medicamento que se llama cimetidina
- si **toma algún otro medicamento que contiene fampridina**. Podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos graves.

Informe a su médico y no tome Fampridina Accord si alguna de estas situaciones es aplicable en su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Fampridina Accord:

- si es consciente de su latido cardiaco (*palpitaciones*)

- si es propenso a las infecciones
- deberá utilizar algún soporte para caminar, como por ejemplo un bastón, según sea necesario
- ya que este medicamento puede hacerle sentirse mareado o sin equilibrio puede dar lugar a un aumento del riesgo de caídas
- si tiene algún factor de riesgo o está tomando algún medicamento que afecte al riesgo de sufrir ataques (*crisis epilépticas*).

Informe a su médico antes de tomar Fampridina Accord si alguna de estas situaciones es aplicable en su caso.

Niños y adolescentes

No administre Fampridina Accord a niños o adolescentes menores de 18 años.

Edad avanzada

Antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo, el médico puede comprobar que sus riñones funcionen correctamente.

Toma de Fampridina Accord con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar **cualquier otro medicamento**.

No tome Fampridina Accord si toma otros medicamentos que contienen fampridina.

Otros medicamentos que afectan a los riñones

Su médico tendrá especial cuidado si recibe fampridina al mismo tiempo que otro medicamento que pueda afectar a la eliminación de otros medicamentos por parte de los riñones, por ejemplo el carvedilol, propranolol y metformina.

Toma de Fampridina Accord con alimentos y bebidas

Fampridina Accord se debe tomar sin alimentos, con el estómago vacío.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda utilizar Fampridina Accord durante el embarazo.

El médico valorará el beneficio del tratamiento con Fampridina Accord para usted frente al riesgo para el bebé.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Fampridina Accord puede afectar a la capacidad de las personas para conducir y utilizar máquinas, puede causar mareos. Asegúrese de que a usted no le afecta antes de comenzar a conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Fampridina Accord

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Solo puede obtenerse Fampridina Accord con receta médica y bajo la supervisión de médicos con experiencia en la EM.

Su médico le recetará inicialmente tratamiento para 2 a 4 semanas. Después de este periodo de 2 a 4 semanas, volverá a evaluar el tratamiento.

La dosis recomendada es

Un comprimido por la mañana y **un** comprimido por la noche (12 horas de separación). No tome más de dos comprimidos en un día. **Debe dejar que transcurran 12 horas** entre cada comprimido. No tome los comprimidos con más frecuencia que cada 12 horas.

Trague el comprimido entero, con agua. No debe dividir, machacar, disolver, chupar o masticar el comprimido. Podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

Si toma más Fampridina Accord del que debe

Póngase inmediatamente en contacto con su médico si toma demasiados comprimidos.

Si acude al médico, lleve la caja de Fampridina Accord con usted.

Si sufre una sobredosis podrá notar sudoración, pequeñas sacudidas (*temblores*), mareos, confusión, pérdida de memoria (*amnesia*) y ataques (*crisis epilépticas*). También podrá notar otros efectos no mencionados aquí.

Si olvidó tomar Fampridina Accord

Si olvidó tomar un comprimido, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Siempre deben pasar 12 horas entre cada comprimido.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Fampridina Accord puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si tiene una crisis epiléptica, deje de tomar Fampridina Accord e informe a su médico inmediatamente.

Si experimenta uno o más de los siguientes síntomas alérgicos (*hipersensibilidad*): hinchazón de cara, boca, labios, garganta o lengua, enrojecimiento o picor de piel, opresión en el pecho y problemas respiratorios, **deje de tomar Fampridina Accord** y **acuda** al médico inmediatamente.

A continuación se enumeran los efectos adversos por frecuencia:

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Infección en las vías urinarias

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Falta de equilibrio
- Mareos
- Sensación de que todo le da vueltas (*vértigo*)
- Dolor de cabeza
- Sensación de debilidad y cansancio
- Dificultad para dormir
- Ansiedad
- Pequeñas sacudidas (*temblores*)
- Entumecimiento u hormigueo en la piel
- Dolor de garganta
- Resfriado común (*nasofaringitis*)
- Gripe
- Dificultad para respirar (falta de aliento)
- Náuseas
- Vómitos
- Estreñimiento
- Malestar de estómago
- Dolor de espalda
- Latido cardíaco que se siente (*palpitaciones*)

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Ataques (*crisis epilépticas*)
- Reacción alérgica (*hipersensibilidad*)
- Aparición o empeoramiento del dolor en el nervio facial (*neuralgia del trigémino*)
- Ritmo cardíaco rápido (*taquicardia*)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fampridina Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no necesita condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Fampridina Accord

- **El principio activo** es fampridina.
 - Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de fampridina
- **Los demás componentes son:**
- Núcleo del comprimido: hipromelosa (E464), sílice, coloidal anhidra (E551), celulosa microcristalina (E460), estearato de magnesio (E572);
- Película de recubrimiento: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521)

Aspecto de Fampridina Accord y contenido del envase

Comprimido ovalado, biconvexo, biselado, de color blanco a blanquecino y recubierto con película, de aproximadamente de 13 x 8 mm y grabado con “FH6” en una cara y liso en la otra.

Fampridina Accord 10 mg comprimidos de liberación prolongada se envasan en cajas de blísteres unidos perforados que contienen 28 x 1 o 56 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Malta

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.