DATIZIC®
fampridina
10 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada - Vía Oral

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Profesional

FÓRMULA:

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, contiene:

Fampridina	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Celulosa microcristalina	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Polietilenglicol	
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Polisorbato 80	
Dióxido de titanio	

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso.

Código ATC: N07XX07

INDICACIONES:
Fampridina está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) con discapacidad en la marcha (EDSS 4 a 7).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia:
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.

Farmacocinética:

Absorción:
Fampridina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Fampridina tiene un índice terapéutico estrecho. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos de liberación prolongada 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 manifestado por un aumento más lento a una concentración máxima más baja, sin ningún efecto en el grado de absorción.

Cuando fampridina se toma con alimentos, se observa una disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC0-∞) de aproximadamente 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 $C_{máx}$ aumenta en un 15-23%. Dado que existe una clara relación entre la $C_{máx}$ y las reacciones adversas relacionadas con la dosis, se recomienda tomar fampridina sin alimentos.

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

Biotransformación:
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 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 µM (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 de hepatocitos humanos cultivados con fampridina, 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 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 vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) 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 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada:
Fampridina se excreta principalmente sin alterar por los riñones, y sabiéndose que el aclaramiento de creatinina disminuye con la edad, se debe considerar el control de la función renal en personas de edad avanzada.

Población pediátrica:
No hay datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia renal:
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 leve, moderada o grave.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Se estudió la fampridina en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas en varias especies animales.

Las respuestas adversas a 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 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*, fampridina no mostró ningún potencial mutagénico, clastogénico o carcinogénico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento con fampridina está sujeto a prescripción médica y bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de la EM.

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

Inicio y evaluación del tratamiento con fampridina:
La prescripción inicial se debe limitar entre 2 y 4 semanas de tratamiento, ya que generalmente los beneficios clínicos deben ser identificados dentro de las 2 a 4 semanas tras comenzar el tratamiento con fampridina.

Se recomienda realizar una valoración de la capacidad de la marcha, por ej.: la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies (T25FW) o la escala de marcha de esclerosis múltiple de 12 ítems (MSWS-12), para evaluar la mejoría en un plazo de 2 a 4 semanas. Si no se observa ninguna mejoría, se debe suspender el tratamiento con fampridina.

Se debe suspender el tratamiento con fampridina si los pacientes no notifican ningún beneficio.

Reevaluación del tratamiento con fampridina:
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. La reevaluación debe incluir la retirada de fampridina y la realización de una valoración de la capacidad de la marcha. Se debe suspender el tratamiento con fampridina 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 y durante el tratamiento con fampridina. Se recomienda controlar la función renal para detectar cualquier insuficiencia renal en personas de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal:
Fampridina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).

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 en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración:

Fampridina se administra por vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- 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 con medicamentos inhibidores de los transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), por ejemplo: cimetidina.

ADVERTENCIAS:

Riesgo de crisis epilépticas:
El tratamiento con fampridina aumenta el riesgo de crisis epilépticas.

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

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

Reacciones de hipersensibilidad:
En la experiencia posterior a la comercialización, 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 y no se volverá a administrar.

Otras advertencias:
Fampridina se debe administrar con precaución en pacientes con alteraciones 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 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 el 2,1% de los pacientes tratados con fampridina en comparación con el 1,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se observaron infecciones en los estudios clínicos y no se puede descartar un aumento de la tasa de infección y una alteración de la respuesta inmunitaria.

PRECAUCIONES:

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 creatinina puede calcularse utilizando la fórmula de Cockroft-Gault.

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

Interacciones:
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

Fampridina se elimina principalmente por los riñones con una secreción renal activa que representa alrededor del 60%. 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 y el uso concomitante de la fampridina con medicamentos que son sustratos de OCT2, por ejemplo carvedilol, propanolol y metformina, se debe realizar con precaución.

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.

Embarazo:
Hay datos limitados relativos al uso de fampridina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fampridina durante el embarazo.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de fampridina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada ya que puede producir mareos.

REACCIONES ADVERSAS:
Se ha evaluado la seguridad de fampridina en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en ensayos abiertos a largo plazo y en el ámbito posterior a la comercialización.

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 fampridina. La incidencia más alta de reacciones adversas identificadas en los estudios 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).

A continuación, se presentan las reacciones adversas conforme al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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	Muy frecuentes
	Gripe Nasofaringitis Infección vírica	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia Angioedema Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Trastorno del equilibrio Vértigo Parestesia Temblores	Frecuentes
	Crisis epilépticas Neuralgia del trigémino^	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Dolor faringolaríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dispepsia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema 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*	Poco frecuentes

^ Incluye síntomas *de novo* y la exacerbación de neuralgia del trigémino existente
* Estos síntomas se observaron en el contexto de la hipersensibilidad.

Reacciones de hipersensibilidad:
En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluyendo 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 contraindicaciones y advertencias.

SOBREDOSIS:

Síntomas:
Los síntomas agudos de sobredosis con fampridina son coherentes con la estimulación del sistema nervioso central e incluyen: 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 cardiacas (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.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO Ó COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLINICAS, TEL.: 1722.

CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura ambiente a no más de 30°C.

PRESENTACIÓN:
Envase conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADO EN:
MONTE VERDE S.A.

TITULAR:
MONTE VERDE S.A.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

Abril de 2023.

FAM_10_CX_PROSP_EMA_ADIUM_02
Fecha de última revisión local: Enero/2024

Importa y representa: Adium Pharma S.A.
Distribución exclusiva: Adium Uruguay S.A.

Adium

341035D