

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FIRDAPSE 10 mg comprimidos

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene fosfato de amifampridina equivalente a 10 mg de amifampridina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido.

Comprimido blanco, redondo, plano por una cara y ranurado por la otra cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático del síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) en adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

#### Posología

FIRDAPSE debe administrarse en dosis fraccionadas, tres o cuatro veces al día. La dosis inicial recomendada es de 15 mg de amifampridina al día, que podrá incrementarse en 5 mg cada 4 o 5 días, hasta un máximo de 60 mg al día. Ninguna dosis deberá exceder los 20 mg.

Los comprimidos deben tomarse con alimentos. Ver la sección 5.2 para mayor información acerca de la biodisponibilidad de amifampridina en ayunas y con alimentos.

Si se interrumpe el tratamiento, es posible que los pacientes experimenten algunos de los signos de enfermedad de SMLE.

#### *Insuficiencia renal o hepática*

FIRDAPSE debe utilizarse con prudencia en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se recomienda una dosis inicial de amifampridina de 5 mg (medio comprimido) una vez al día en los pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave. En los pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, se recomienda una dosis inicial de amifampridina de 10 mg al día (5 mg dos veces al día). En estos pacientes, el ajuste de la dosis debe hacerse más despacio que en los pacientes sin insuficiencia renal o hepática, con incrementos de 5 mg cada 7 días. Si se produce una reacción adversa, deberá interrumpirse el ajuste al alza de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FIRDAPSE en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Exclusivamente para uso oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Epilepsia.

Asma no controlada.

Uso concomitante de sultoprida (ver secciones 4.5 y 5.1).

Uso concomitante de medicamentos que tengan un margen terapéutico estrecho (ver sección 4.5).

Uso concomitante de medicamentos que se sepa que pueden prolongar el QTc.

Pacientes con síndromes congénitos de QT (ver sección 4.4)

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Insuficiencia renal y hepática

Se ha evaluado la farmacocinética de la amifampridina en un estudio de fase I de dosis únicas en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Considerando el riesgo de un marcado incremento de la exposición al medicamento, debe prestarse especial atención a los pacientes con insuficiencia renal o hepática. La dosis de amifampridina debe ajustarse más despacio en los pacientes con insuficiencia renal y hepática que en aquellos con una función renal y hepática normal. El ajuste al alza de la dosis debe suspenderse si se produce una reacción adversa (ver sección 4.2).

#### Crisis convulsivas

La exposición a la amifampridina se asocia a un mayor riesgo de crisis epilépticas. El riesgo de sufrir crisis convulsivas es proporcional a la dosis y se incrementa en los pacientes con factores de riesgo que disminuyen el umbral epiléptico, por ejemplo, cuando se emplea en combinación con otros medicamentos que se sabe que reducen el umbral epiléptico (ver sección 4.5). Si se produce una crisis convulsiva, debe suspenderse el tratamiento.

#### Riesgo de carcinogenia

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas tratadas con amifampridina administrada por vía oral se observaron Schwannomas benignos y malignos (ver sección 5.3). La amifampridina no mostró genotoxicidad en una serie estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En este momento, se desconoce la relación entre el uso de amifampridina y el desarrollo de tumores en humanos.

Casi todos los Schwannomas son benignos y asintomáticos. Pueden aparecer en distintas localizaciones, por lo que la presentación clínica puede variar. Se debe considerar el diagnóstico de Schwannoma en pacientes que muestran síntomas como un bulto doloroso a la palpación o síntomas similares a una neuropatía compresiva. Los Schwannomas suelen presentar un crecimiento lento y pueden existir durante meses o años sin provocar síntomas. El beneficio del tratamiento continuado con amifampridina se debe considerar para cualquier paciente que desarrolle un Schwannomas.

La amifampridina se debe utilizar con precaución en pacientes con un riesgo elevado de Schwannomas, tales como pacientes con antecedentes de estos tumores, neurofibromatosis de Tipo 2 o schwannomatosis.

## Efectos cardíacos

Se recomienda un control clínico y electrocardiográfico (ECG) al iniciarse el tratamiento y posteriormente una vez al año. En presencia de signos y signos de enfermedad indicativos de arritmias cardíacas, deberá realizarse un ECG inmediatamente.

## Enfermedades concomitantes

Debe indicarse a los pacientes que informen a cualquier médico que les atienda de que están tomando este medicamento, ya que puede ser necesaria una estrecha vigilancia de las enfermedades concomitantes, especialmente el asma.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Interacciones farmacocinéticas

#### *Medicamentos que se eliminan por metabolización o excreción activa*

No se dispone de datos sobre los efectos de la amifampridina en el metabolismo o la secreción activa de otros medicamentos. Por tanto, deben extremarse las precauciones en los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con medicamentos que se eliminan por metabolización o secreción activa. Se recomienda la vigilancia de estos pacientes en la medida de lo posible. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento administrado simultáneamente. El uso simultáneo de medicamentos con un margen terapéutico estrecho está contraindicado (ver sección 4.3).

#### *Sustancias que son inhibidores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos (ver sección 5.2)*

No es probable que los inhibidores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP450), como la cimetidina o el ketoconazol, inhiban el metabolismo de la amifampridina por las enzimas N-acetiltransferasas (NAT) humanas y aumenten, por tanto, la exposición a este medicamento. Los resultados del estudio de inhibición *in vitro* del CYP450 indican que no es probable que la amifampridina participe en las interacciones clínicas medicamentosas de base metabólica relacionadas con la inhibición del metabolismo del CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 de medicamentos administrados de forma conjunta. No obstante, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas cuando se inicie el tratamiento con un inhibidor enzimático potente o de los transportadores renales. Si se suspende el tratamiento con dicho inhibidor, se hará un control de los pacientes para comprobar la eficacia, pues podría ser necesario aumentar la dosis de la amifampridina.

#### *Sustancias que son inductores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos (ver sección 5.2)*

Los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que existe un bajo potencial de interacciones medicamentosas debido a la inducción enzimática de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 por la amifampridina.

### Interacciones farmacodinámicas

A la vista de las propiedades farmacodinámicas de amifampridina, el uso concomitante con sultoprida u otros medicamentos que se conoce que provocan la prolongación del intervalo QT (p. ej., disopiramida, cisaprida, domperidona, rifampicina y ketoconazol) está contraindicado, ya que esa combinación puede aumentar el riesgo de taquicardia ventricular, en especial, *torsade de pointes* (ver secciones 4.3 y 5.1).

### Combinaciones que requieren precauciones especiales de empleo

#### *Medicamentos que se sabe que reducen el umbral epiléptico*

El uso concomitante de amifampridina y sustancias que se sabe que reducen el umbral epiléptico puede aumentar el riesgo de convulsiones. La decisión de administrar de forma simultánea sustancias que favorecen las convulsiones o que reducen el umbral epiléptico debe sopesarse cuidadosamente habida cuenta de la gravedad de los riesgos asociados. Entre esas sustancias se encuentran la mayoría de los antidepresivos (tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol (ver secciones 4.4 y 5.1).

#### Aspectos que deben tenerse en cuenta con las combinaciones

##### *Medicamentos con efectos atropínicos*

El uso concomitante de amifampridina y medicamentos con efectos atropínicos puede reducir el efecto de los dos principios activos, lo que debe tenerse en cuenta. Entre los medicamentos con efectos atropínicos están los antidepresivos tricíclicos, la mayoría de los antihistamínicos H1 atropínicos, los anticolinérgicos, los medicamentos antiparkinsonianos, los espasmolíticos atropínicos, la disopiramida, los neurolépticos fenotiazínicos y la clozapina.

##### *Medicamentos con efectos colinérgicos*

El uso concomitante de amifampridina y medicamentos con efectos colinérgicos (por ejemplo, inhibidores directos o indirectos de la colinesterasa) puede aumentar el efecto de ambos productos, lo que debe tenerse en cuenta.

##### *Medicamentos con acción miorrelajante no despolarizantes*

El uso concomitante de amifampridina y medicamentos con efectos miorrelajantes no despolarizantes (como mivacurio o pipercurio) puede reducir el efecto de ambos productos, lo que debe tenerse en cuenta.

##### *Medicamentos de acción miorrelajante despolarizantes*

El uso concomitante de amifampridina y medicamentos con efectos miorrelajantes despolarizantes (como suxametonio) puede reducir el efecto de ambos medicamentos, lo que debe tenerse en cuenta.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No debe utilizarse FIRDAPSE durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con FIRDAPSE. No existen datos clínicos adecuados para la amifampridina sobre exposiciones durante el embarazo. La amifampridina no ha mostrado ningún efecto en la viabilidad embriofetal ni en el desarrollo en conejos; sin embargo, en ratas, se observó un aumento del número de madres que parieron crías muertas (ver sección 5.3).

### Lactancia

Se desconoce si la amifampridina se excreta en la leche materna. Los datos disponibles sobre la reproducción en animales han mostrado presencia de amifampridina en la leche materna durante el periodo de lactancia. La evaluación de animales neonatos lactantes no mostró ninguna indicación de reacciones adversas frente a la exposición a la amifampridina a través de la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con FIRDAPSE tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

Están disponibles datos de seguridad no clínicos en relación con los efectos de la amifampridina en la función reproductiva. No se observó reducción de la fertilidad en estudios no clínicos con amifampridina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Debido a las reacciones adversas, tales como somnolencia, mareos, convulsiones y visión borrosa, la influencia de amifampridina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada (ver sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son parestesias (como parestesias periféricas y peribucales) y trastornos digestivos (como epigastralgia, diarrea, náuseas y dolor abdominal). La intensidad y la incidencia de la mayoría de las reacciones adversas son proporcionales a la dosis.

En la tabla 1 a continuación se incluyen las reacciones adversas notificadas con amifampridina.

##### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen de la manera siguiente: 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias se estimaron basándose en un estudio clínico para evaluar los efectos de la amifampridina sobre la repolarización cardíaca a una dosis única de 30 mg o 60 mg en voluntarios sanos.

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con FIRDAPSE**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Término preferido del MedDra</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño, ansiedad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, corea, mioclonía, somnolencia, debilidad, fatiga, cefalea	No conocida
	Mareos <sup>1</sup> , hipoestesia <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup>	Muy frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	No conocida
Trastornos cardíacos	Trastornos del ritmo cardíaco, palpitaciones	No conocida
Trastornos vasculares	Síndrome de Raynaud	No conocida
	Frío en las extremidades <sup>1</sup>	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipersecreción bronquial, ataque asmático en pacientes con asma o pacientes con antecedentes de asma, tos	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Hipoestesia oral <sup>1</sup> , parestesia oral <sup>1</sup> , parestesias periferal y peribucal, náuseas <sup>1</sup>	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Diarrea, epigastralgia	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Niveles elevados de enzimas hepáticas (transaminasas)	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis <sup>1</sup> , sudoración fría <sup>1</sup>	Muy frecuente

<sup>1</sup> *Reacciones adversas notificadas en un estudio clínico realizado para evaluar los efectos de la amifampridina sobre la repolarización cardíaca a una dosis única de 30 mg o 60 mg en voluntarios sanos.*

#### 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**

Se tiene poca experiencia con las sobredosis. Las manifestaciones de la sobredosis aguda consisten en vómitos y dolor abdominal. El paciente debe suspender el tratamiento en caso de sobredosis. No se conoce ningún antídoto específico. Se debe administrar el tratamiento de apoyo que esté clínicamente indicado, con una vigilancia estrecha de las constantes vitales.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX05.

#### Mecanismo de acción

La amifampridina bloquea los canales de potasio dependientes del voltaje y, de esa forma, prolonga la despolarización de la membrana celular presináptica. La prolongación del potencial de acción favorece la entrada de calcio en la terminación nerviosa. El aumento consiguiente de las concentraciones intracelulares de calcio facilita la exocitosis de las vesículas que contienen acetilcolina, lo que a su vez aumenta la transmisión neuromuscular.

El resultado es un aumento de la fuerza muscular y las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) en reposo, con una diferencia media ponderada total de 1,69 mV (IC del 95 %: 0,60 a 2,77).

#### Efectos farmacodinámicos

Se ha estudiado el perfil farmacodinámico de la amifampridina correspondiente a un intervalo de dosis. En un estudio prospectivo, controlado con placebo y aleatorizado en 26 pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE), se determinó la eficacia clínica de la amifampridina con la dosis máxima habitual recomendada de 60 mg/día (Sanders y cols., 2000). Otros dos estudios realizados en un total de 57 pacientes con SMLE han proporcionado datos obtenidos con dosis más altas de amifampridina. McEvoy y cols., 1989, publicaron los datos de un estudio a corto plazo en 12 pacientes con SMLE que demostraba que la administración de amifampridina en dosis de hasta 100 mg/día durante un período de 3 días era eficaz para el tratamiento de los signos de enfermedad neurovegetativos y motores del SMLE. Sanders y cols., 1998, presentaron datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con amifampridina en dosis de hasta 100 mg/día en 45 pacientes con SMLE que recibieron tratamiento durante un promedio de 31 meses. Por consiguiente, en circunstancias excepcionales, la administración de dosis más altas, hasta un máximo de 80 mg/día, puede ser beneficiosa, siempre que los pacientes se sometan a una vigilancia adecuada de la seguridad. Se recomienda que el ajuste de la dosis de 60 mg/día a 80 mg/día se haga en incrementos de 5 mg cada 7 días. El ajuste al alza de la dosis debe suspenderse si se observa alguna reacción adversa o alguna anomalía en el ECG.

Se usó el efecto de una dosis única de 30 mg o 60 mg de fosfato de amifampridina para evaluar la relación farmacocinética-QTc de la concentración de amifampridina sobre la repolarización cardíaca en voluntarios sanos. Esta evaluación se efectuó en un estudio cruzado, de fase I, doble ciego, aleatorizado para definir los efectos en los ECG del fosfato de amifampridina a estas dosis en comparación con placebo y moxifloxacina (un control positivo) en voluntarios sanos de ambos sexos acetiladores lentos (n = 52). El fosfato de amifampridina no produjo ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca, la conducción auriculoventricular ni la despolarización cardíaca según la medición mediante la frecuencia cardíaca, las duraciones de los intervalos PR y QRS. Ningún sujeto sufrió cambios morfológicos nuevos clínicamente relevantes en el ECG después de la administración del fosfato de amifampridina. No se observó ningún efecto del fosfato de amifampridina sobre la repolarización cardíaca según la evaluación usando el intervalo QTc.

#### Eficacia y seguridad clínicas

Se llevó a cabo un estudio doble ciego de retirada aleatorizado, controlado por placebo y para evaluar la eficacia y seguridad del fosfato de amifampridina en pacientes con LEMS de una edad de 18 años o más (n=26). Los pacientes se mantuvieron a una dosis y frecuencia estables de fosfato de amifampridina durante al menos 7 días antes de la aleatorización. En este estudio de cuatro días, los pacientes fueron aleatorizados (1:1) en un grupo con fosfato de amifampridina (a la dosis óptima del paciente) o placebo en el día 0. Se realizaron evaluaciones de situación inicial en el día 0. Las variables fueron los cambios en la Impresión global del paciente (CFB) y en la puntuación cuantitativa de Myasthenia Gravis (QMG) en el día 4 en relación con la situación inicial. Una variable secundaria de eficacia fue el cambio en la puntuación CGI-I en el día 4 en relación con la situación inicial, determinado por los médicos responsables del tratamiento. Se permitió a los pacientes tomar dosis estables de inhibidores de la colinesterasa de acción periférica o corticosteroides. Los pacientes que habían recibido recientemente tratamientos inmunomoduladores (p. ej., azatioprina, micofenolato, ciclosporina), rituximab, inmunoglobulina G intravenosa y plasmaféresis, fueron excluidos del estudio. Los pacientes tenían una mediana de edad de 55,5 años (rango: 31 a 75 años); el 62 % eran mujeres y el 38 % eran varones.

Después del día 4 del período de suspensión con enmascaramiento doble, los pacientes tratados con fosfato de amifampridina mantuvieron la fuerza muscular en comparación con los pacientes en el grupo placebo, que mostraron deterioro de la fuerza muscular. La diferencia media observada en el cambio del QMG total y el SGI en relación con la puntuación en la situación inicial entre los tratamientos fue de -6,54 (IC del 95 %: -9,78, -3,29; p=0,0004) y 2,95 (IC del 95 %: 1,53, 4,38; p=0,0003), respectivamente, ambos estadísticamente significativos a favor del fosfato de amifampridina. Además, las puntuaciones de CGI-I en el día 4 determinadas por los médicos mostraron una mejora significativa en los pacientes que permanecían con fosfato de amifampridina en comparación con el grupo placebo (p=0,0020).

#### *Resumen de los cambios en los criterios de variables principales y secundarias de eficacia desde la situación inicial*

<b>Evaluación</b>	<b>Amifampridina (n=13)</b>	<b>Placebo (n=13)</b>
<b>Puntuaciones de QMG<sup>a</sup></b>		
Media de LS <sup>d</sup>	0,00	6,54
Dif media de LS (IC del 95 %)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Valor p <sup>d</sup>	0,0004	
<b>Puntuaciones de SGI<sup>b</sup></b>		
Media de LS <sup>d</sup>	-0,64	-3,59
Dif media de LS (IC del 95 %)	2,95 (1,53, 4,38)	
Valor p <sup>d</sup>	0,0003	
<b>Puntuaciones de CGI-I<sup>c</sup></b>		
Media (DE)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Valor p <sup>e</sup>	0,0020	



- <sup>a</sup> Intervalo de puntuación de QMG total 0 - 39, 13 elementos, 0-3 puntos en cada prueba. A más puntos, mayor empeoramiento de los síntomas.
- <sup>b</sup> El SGI es una escala de 7 puntos que clasifica la impresión global de los efectos del tratamiento del estudio (1=terrible, 7=encantado).
- <sup>c</sup> CGI-I es una escala de 7 puntos basada en los cambios en los síntomas, el comportamiento y las aptitudes funcionales (1=gran mejora, 7 = gran empeoramiento).
- <sup>d</sup> El CFB de la puntuación de QMG total fue modelado como la respuesta, con términos de efectos fijos para el tratamiento y QMG en la situación inicial.
- <sup>e</sup> Valor p basado en la prueba de la suma de rangos con signo de Wilcoxon para las diferencias de tratamiento.

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La amifampridina administrada por vía oral se absorbe rápidamente en el ser humano, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,6 a 1,3 horas (valores medios).

En el ser humano, la velocidad y la extensión de la absorción de la amifampridina se ve influida por los alimentos (ver la tabla 2). Se observó una disminución de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC y un aumento del tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas cuando se administró fosfato de amifampridina con alimentos en comparación con la administración en ayunas. Se observó una duplicación del tiempo hasta alcanzar la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) en presencia de alimentos. De forma similar la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  fueron mayores en ayunas que con alimentos. En general, los alimentos ralentizaron y disminuyeron la absorción de la amifampridina con una reducción de la exposición por  $C_{m\acute{a}x}$  de ~44 % de promedio y una disminución de la exposición por AUC de ~20 % basándose en las razones de la media geométrica (con alimentos y en ayunas).

Las diferencias aparentes en la semivida de eliminación plasmática terminal fueron de 3-4 veces entre sujetos en el estudio del efecto de los alimentos. La biodisponibilidad es del 93-100 % aproximadamente basándose en la recuperación de amifampridina no metabolizada y de un metabolito importante de amifampridina 3-N-acetilada en la orina.

**Tabla 2: Parámetros FC para la amifampridina en sujetos alimentados y en ayunas tras la administración de una sola dosis oral de fosfato de amifampridina.**

<b>Amifampridina 20 mg</b>	<b><math>C_{m\acute{a}x}</math> (ng/ml) media (D.E.), intervalo</b>	<b><math>AUC_{0-\infty}</math> (ng·h/ml) media (D.E.), intervalo</b>	<b><math>T_{m\acute{a}x}</math> (h) media (D.E.), intervalo</b>	<b><math>t_{1/2}</math> (h) media (D.E.), intervalo</b>
En ayunas (N = 45)	59,1 (34,4), 16-137	117 (76,6), 22,1-271	0,637 (0,247), 0,25-1,5	2,5 (0,73), 1,23-4,31
Alimentados* (N = 46)	40,6 (31,3), 2,81-132	109 (76,4), 9,66-292	1,31 (0,88), 0,5-4,0	2,28 (0,704), 0,822-3,78

\* Con una comida normalizada con alto contenido de grasas.

En un estudio con voluntarios sanos, la exposición sistémica de amifampridina estuvo muy influenciada por la actividad de acetilación metabólica global de las enzimas de las NAT y por el genotipo NAT2. Los genes NAT son muy polimórficos y conllevan fenotipos con tasas variables de actividad de acetilación que oscilan entre lentas y rápidas. En el estudio con voluntarios sanos, los acetiladores rápidos se caracterizaron por tener una tasa de metabolito de la cafeína  $>0,3$  y los acetiladores lentos por una tasa de metabolito de la cafeína  $<0,2$ . Se produjo una exposición significativamente mayor a la amifampridina en los acetiladores lentos en comparación con los acetiladores rápidos. Se observaron diferencias estadísticamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de la amifampridina  $C_{m\acute{a}x}$ , el  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  y un aclaramiento evidente entre los acetiladores rápidos y lentos en todos los niveles posológicos. En este estudio, los acetiladores lentos presentaron un mayor número de reacciones adversas que los acetiladores rápidos. El perfil de seguridad de este estudio concuerda con las reacciones adversas observadas en los pacientes en tratamiento con amifampridina.

Tabla 3: Media de los parámetros FC de la amifampridina en sujetos sanos tras las dosis orales únicas (5-30 mg) en fenotipos de acetiladores lentos y rápidos

Dosis de amifampridina (mg)	5		10		20		30	
	Sujetos (N)	6	6	6	6	6	6	6
Fenotipo de acetilador	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento
<b>Media de los parámetros FC de la amifampridina</b>								
$AUC_{0-t}$ (ng·hr/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
$t_{1/2}$ (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

La tasa media de acetilador de la cafeína en estos 12 sujetos que recibieron dosis cada vez mayores fue de 0,408 y 0,172 para los tipos de acetiladores rápidos y lentos, respectivamente.

### Distribución

Se ha estudiado la distribución de la amifampridina en ratas. Tras la administración oral de [ $^{14}C$ ] amifampridina radiomarcada, el material radiactivo se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y se distribuye ampliamente por el organismo. Las concentraciones en los tejidos generalmente son similares o mayores que las concentraciones en el plasma, con la mayor concentración en los órganos excretores (hígado, riñón y tubo digestivo) y en algunos tejidos de función glandular (glándulas lacrimales, salivales, mucosas, hipófisis y tiroides).

### Biotransformación

Los estudios *in vitro* e *in vivo* en el ser humano indican que la amifampridina se metaboliza a un solo metabolito importante de amifampridina 3-N-acetilada.

### Eliminación

En el ser humano, del 93,2 % al 100 % de la amifampridina se excreta por vía urinaria en el plazo de 24 horas desde la administración como amifampridina (19 %) y su metabolito amifampridina 3-N-acetilada (74,0 % a 81,7 %). La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 2,5 horas para la amifampridina y de 4 horas para el metabolito amifampridina 3-N-acetilada.

El aclaramiento global de la amifampridina se hace predominantemente mediante el metabolismo por N-acetilación y el fenotipo acetilador tiene un mayor efecto sobre el metabolismo y la eliminación de la amifampridina de una persona que la eliminación mediante la función renal (ver Tabla 4).

#### Insuficiencia renal

Por lo general, la exposición a la amifampridina fue superior en los sujetos con insuficiencia renal que en los sujetos con una función renal normal; sin embargo, el fenotipo NAT2 tuvo un mayor efecto sobre la exposición de la persona a la amifampridina que la función renal (ver Tabla 4). La exposición a la amifampridina por  $AUC_{0-\infty}$  fue hasta 2 veces mayor en los acetiladores lentos y hasta 3 veces mayor en los acetiladores rápidos con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos con una función renal normal. La exposición por  $C_{m\acute{a}x}$  se vio levemente afectada por la insuficiencia renal independientemente de la situación de acetilación.

En cambio, los niveles de exposición del metabolito 3-N-acetil se vieron afectados en mayor medida por la insuficiencia renal que los de amifampridina. La exposición del metabolito 3-N-acetil por  $AUC_{0-\infty}$  fue hasta 6,8 veces superior en los acetiladores lentos y hasta 4 veces mayor en los acetiladores rápidos con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos con una función renal normal. La exposición por  $C_{m\acute{a}x}$  solo se vio levemente afectada por la insuficiencia renal independientemente de la situación de acetilación. Aunque el metabolito esté inactivo en los canales de potasio, se desconoce si podrían darse posibles efectos imprevistos debido a su acumulación.

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos medios de la amifampridina en los sujetos con función renal normal e insuficiencia renal después de la administración de una única dosis oral (10 mg) en fenotipos acetiladores lentos y rápidos**

Función renal	Normal		Insuficiencia leve		Insuficiencia moderada		Insuficiencia grave	
Sujetos (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotipo NAT2	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento
Parámetros farmacocinéticos medios de la amifampridina								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Parámetros farmacocinéticos medios de 3-N-acetil amifampridina								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

#### Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de la amifampridina en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de la amifampridina en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de la amifampridina.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de farmacología de seguridad realizados en ratas, no se observaron efectos relacionados con el sistema respiratorio con dosis de hasta 10 mg/kg o en el sistema nervioso central con dosis de hasta 40 mg/kg.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas y perros, se observaron efectos en el sistema nervioso central y autónomo, aumento del peso del hígado y los riñones y efectos cardíacos (bloqueo auriculoventricular de segundo grado). No se obtuvieron márgenes de seguridad para la exposición en seres humanos a partir de los estudios realizados en animales debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas, la amifampridina administrada por vía oral provocó pequeños aumentos, aunque estadísticamente significativos, relacionados con la dosis de la incidencia de Schwannomas en ambos sexos y de carcinoma endometrial en hembras. La relevancia clínica de estos resultados es desconocida.

La amifampridina no fue genotóxica en una serie normalizada de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Se realizaron estudios en animales en ratas y conejos para la evaluación de la toxicidad reproductiva y del desarrollo de la amifampridina en dosis de hasta 75 mg/kg/día. La amifampridina no tuvo reacciones adversas en la fertilidad de ratas macho o hembra en dosis de hasta 75 mg/kg/día; tampoco se observaron efectos en la fertilidad o el desarrollo posnatal de las crías de los animales tratados. En un estudio reproductivo perinatal/posnatal en ratas preñadas tratadas con amifampridina, se observó un aumento relacionado con la dosis del porcentaje de madres con crías muertas (16,7 %-20 %) a dosis de 22,5 mg/kg/día y 75 mg/kg/día (1,1 y 2,7 veces la dosis diaria de 80 mg en seres humanos con base en  $C_{m\acute{a}x}$ ). Sin embargo, en un estudio similar en conejas preñadas, no hubo ningún efecto en la viabilidad embriofetal durante la evaluación justo antes del nacimiento a dosis de hasta 57 mg/kg/día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de calcio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters termoformados perforados de dosis unitarias (hojas laminadas termoformadas de aluminio-PVC/PVDC) con 10 comprimidos.

Una caja contiene 100 comprimidos en 10 tiras con 10 comprimidos cada una.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/601/001

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

Fecha de la primera autorización: 23 de diciembre de 2009  
Fecha de la última renovación: 23 agosto 2019

### **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**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

EXCELLA GmbH & Co. KG  
Nürnberger Strasse 12  
90537 Feucht  
Alemania

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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)**

Las exigencias para envío de informes periódicos de seguridad sobre este medicamento están incluidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y posteriores actualizaciones 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 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).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
El MAH proporcionará actualizaciones anuales sobre cualquier nueva información relativa a la eficacia y la seguridad del producto en pacientes con el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)	Anualmente, simultáneamente con la presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FIRDAPSE 10 mg comprimidos  
amifampridina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene fosfato de amifampridina equivalente a 10 mg de amifampridina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**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**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

**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**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/601/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FIRDAPSE

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D con el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS PARA LECTURA HUMANA**

PC:  
NS:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Blísters termoformados perforados de dosis unitarias**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FIRDAPSE 10 mg comprimidos  
amifampridina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SERB S.A.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### FIRDAPSE 10 mg comprimidos amifampridina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **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 signos de enfermedad, 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 FIRDAPSE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FIRDAPSE
3. Cómo tomar FIRDAPSE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de FIRDAPSE
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es FIRDAPSE y para qué se utiliza**

FIRDAPSE se utiliza para el tratamiento de los síntomas de una enfermedad de los nervios y los músculos llamada síndrome miasténico de Lambert-Eaton o SMLE en adultos. Se trata de un trastorno que afecta a la transmisión de impulsos nerviosos a los músculos, lo que provoca debilidad muscular. Puede asociarse a determinados tipos de tumores (forma paraneoplásica del SMLE) o aparecer en ausencia de tumores (forma no paraneoplásica del SMLE).

En los pacientes que sufren esta enfermedad, no se libera con normalidad una sustancia química llamada acetilcolina, que transmite los impulsos nerviosos a los músculos, y el músculo deja de recibir algunas o todas las señales nerviosas.

FIRDAPSE actúa aumentando la liberación de acetilcolina y ayuda al músculo a recibir las señales nerviosas.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FIRDAPSE**

##### **No tome FIRDAPSE**

Si es alérgico a la amifampridina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si padece asma no controlada.

Si padece epilepsia.

En combinación con medicamentos que puedan alterar la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT, detectable en el electrocardiograma), como los siguientes:

Sultoprida (un fármaco indicado para el tratamiento de ciertos trastornos del comportamiento en los adultos)

Medicamentos antiarrítmicos (p. ej., disopiramida)

Medicamentos para tratar problemas digestivos (p. ej., cisaprida, domperidona)

Medicamentos para tratar infecciones: antibióticos (p. ej., rifampicina) y antifúngicos (p. ej., ketoconazol)

En combinación con fármacos con una dosis terapéutica cercana a la dosis máxima segura.

Si nació con algún problema cardíaco (síndromes congénitos de QT).

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar FIRDAPSE.

Informe a su médico si tiene

Asma.

Antecedentes de crisis epilépticas (convulsiones).

Problemas renales.

Problemas hepáticos.

El médico vigilará atentamente su respuesta a FIRDAPSE y es posible que tenga que modificar la dosis de los medicamentos que esté tomando. El médico vigilará además su corazón al principio del tratamiento y posteriormente una vez al año.

Si tiene SMLE pero no cáncer, su médico hará una evaluación minuciosa del posible riesgo de que sufra cáncer con FIRDAPSE antes de iniciar el tratamiento.

Informe a cualquier médico al que consulte de que está utilizando FIRDAPSE.

### **Suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a su médico en caso de:**

Crisis epilépticas (convulsiones).

Asma.

### **Toma de FIRDAPSE con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es posible que algunos medicamentos interactúen con FIRDAPSE si se toman de forma conjunta. Los siguientes medicamentos no deben combinarse con FIRDAPSE:

Medicamentos que pueden cambiar la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT detectable en el electrocardiograma), p.ej., sultoprida, disopiramida, cisaprida, domperidona, rifampicina y ketoconazol (ver “No tome FIRDAPSE”).

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos o planea empezar a tomarlos:

Medicamentos contra el paludismo (p. ej., halofantrina y mefloquina).

Tramadol (un analgésico).

Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos (p. ej., clomipramina, amoxapina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., citalopram, dapoxetina) y antidepresivos atípicos (p. ej., bupropión).

Medicamentos para problemas mentales (p. ej., haloperidol, carbamazepina, clorpromazina, clozapina).

Medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson: anticolinérgicos (p. ej., trihexilfenidilo, mesilato), inhibidores de la MAO-B (p. ej., selegilina, deprenilo), inhibidores de la COMT (p. ej., entacapona).

Medicamentos para tratar las alergias: antihistamínicos (p. ej., terfenadina, astemizol, cimetidina).

Medicamentos para relajar los músculos (p. ej., mivacurio, pipercurio, suxametonio).

Sedantes (p. ej., barbitúricos).

### **Embarazo y lactancia**



Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

No debe utilizar FIRDAPSE si está embarazada. Tendrá que emplear un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento. Si durante el tratamiento descubre que se ha quedado embarazada, informe a su médico de inmediato.

Se desconoce si FIRDAPSE se excreta en la leche materna humana. Usted y su médico deberán analizar los riesgos y beneficios de continuar tomando FIRDAPSE durante la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede causar somnolencia, mareo, crisis epilépticas (convulsiones) y visión borrosa, lo que podría afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni maneje máquinas si presenta estos efectos secundarios.

## **3. Cómo tomar FIRDAPSE**

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.

Su médico le indicará la dosis que debe tomar en función de la intensidad de sus signos de enfermedad y de determinados factores genéticos. Esa dosis será adecuada sólo para usted.

La dosis inicial es de 5 mg de amifampridina (medio comprimido) tres veces al día (es decir, 15 mg al día). Su médico podrá aumentar esta dosis poco a poco, primero a 5 mg (medio comprimido) cuatro veces al día (es decir, 20 mg al día). Posteriormente, su médico podrá seguir aumentando su dosis diaria total añadiendo 5 mg (medio comprimido) al día, cada 4 o 5 días.

La dosis máxima recomendada es de 60 mg al día (es decir, un total de seis comprimidos que se tomarán a intervalos durante el día). Las dosis diarias totales superiores a 20 mg deben dividirse en dos a cuatro tomas independientes. No podrán tomarse más de 20 mg en una sola dosis (dos comprimidos).

Los comprimidos tienen una ranura que permite partirlos por la mitad. Los comprimidos deben tragarse con un poco de agua y tomarse con alimentos.

### **Pacientes con problemas de hígado o riñón:**

FIRDAPSE se debe utilizar con precaución en los pacientes con problemas renales o hepáticos. Se recomienda una dosis inicial diaria de 5 mg (medio comprimido) de FIRDAPSE en los pacientes con problemas renales o hepáticos moderados o graves. En los pacientes con problemas renales o hepáticos leves, se recomienda una dosis inicial diaria de 10 mg (5 mg dos veces al día) de FIRDAPSE. En estos pacientes, la dosis de FIRDAPSE debe aumentarse más despacio que en los pacientes sin problemas de hígado o riñón, con incrementos de 5 mg cada 7 días. Si presenta algún efecto adverso, consulte a su médico, ya que puede que tenga que dejar de aumentar la dosis.

### **Si toma más FIRDAPSE del que debe**

Si toma más FIRDAPSE del que debiera, es posible que experimente vómitos o dolor de estómago. Si presenta alguno de estos signos de enfermedad, póngase en contacto con su médico o farmacéutico de inmediato.

### **Si olvidó tomar FIRDAPSE**

Si olvidó tomar FIRDAPSE, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas; continúe tomando el tratamiento según las instrucciones que le haya dado el médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con FIRDAPSE**

Si interrumpe el tratamiento, puede presentar signos de enfermedad como cansancio, lentitud de reflejos y estreñimiento. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.

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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a su médico en caso de:**

Crisis epilépticas (convulsiones).

Asma.

##### **Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas son:**

Hormigueo y entumecimiento alrededor de la boca y en las extremidades (las manos y los pies).

Reducción del sentido del tacto o de las sensaciones.

Náuseas.

Mareos.

Aumento de la sudoración, sudores fríos.

##### **Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas son:**

Dolor de estómago.

Manos y pies fríos.

##### **Otros efectos adversos son:**

La intensidad y la incidencia de la mayoría de los efectos adversos dependen de la dosis que esté tomando. También se han comunicado los efectos adversos siguientes (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Síndrome de Raynaud (trastorno circulatorio que afecta a los dedos de las manos y los pies).

Diarrea.

Crisis epilépticas (convulsiones).

Tos, moco excesivo o viscoso en las vías respiratorias, crisis de asma en pacientes asmáticos o con antecedentes de asma.

Visión borrosa.

Alteraciones del ritmo cardíaco, latidos rápidos o irregulares (palpitaciones).

Debilidad, cansancio, dolor de cabeza.

Ansiedad, trastornos del sueño, somnolencia.

Corea (trastorno del movimiento), mioclonía (espasmos o contracciones musculares).

Elevación de ciertas enzimas hepáticas (transaminasas) observada en los análisis de sangre.

#### **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 FIRDAPSE**

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/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

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**

### **Composición de FIRDAPSE**

El principio activo es la amifampridina. Cada comprimido contiene fosfato de amifampridina equivalente a 10 mg de amifampridina.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra y estearato de calcio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Comprimido blanco, redondo, plano por una cara y ranurado por la otra.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

Blisters termoformados perforados de dosis unitarias (hojas laminadas termoformadas de aluminio-PVC/PVDC) con 10 comprimidos.

Una caja contiene 100 comprimidos en 10 tiras con 10 comprimidos cada una.

### **Titular de la autorización de comercialización**

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Bélgica

### **Responsables de la fabricación**

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Alemania

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Bélgica

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”.

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

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