



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-02301864-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-02301864-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DALFYRAN / FAMPRIDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / FAMPRIDINA 10 mg; aprobada por Certificado N° 57.758.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DALFYRAN / FAMPRIDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / FAMPRIDINA 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-42886693-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-42887867-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.758, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-02301864-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.06.02 18:10:05 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.06.02 18:10:08 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**DALFYRAN®**  
**FAMPRIDINA 10 mg**  
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria argentina**

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **DALFYRAN®** contiene: Fampridina 10 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 240 mg, celulosa microcristalina 147,6 mg, dióxido de silicio coloidal 1,6 mg, estearato de magnesio 0,8 mg, Opadry II blanco 6 mg.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Bloqueante de los canales de potasio, actúa sobre el sistema nervioso central.  
**Código ATC:** N07XX07.

### **INDICACIONES**

**DALFYRAN®** está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple con discapacidad para caminar (EDSS 4-7: siglas en inglés de Escala Expandida del Estado de Discapacidad).

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **Mecanismo de acción**

Fampridina es un bloqueante de los canales de potasio. Al bloquear los canales de potasio, Fampridina reduce la pérdida de corriente iónica a través de estos canales, prolongando, así, la repolarización y mejorando 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 fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de confirmación (Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3). La proporción de respondedores fue independiente del tratamiento inmunomodulador concomitante (entre ellos, interferones, acetato de glatirámico, fingolimod y natalizumab). La dosis de Fampridina fue de 10 mg dos veces al día.

#### **Estudios 1 y 2**

La variable principal en los Estudios 1 y 2 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 período 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 (Estudio 1: el 34,8% frente al 8,3%,  $p < 0,001$ ; Estudio 2: 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 ( $p < 0,001$ ) (Estudio 1) y del 25,3% frente al 7,8% ( $p < 0,001$ ) (Estudio 2). La mejoría se observó rápidamente (en semanas) después de iniciar el tratamiento con Fampridina.

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

**Tabla 1: Estudio 1 y 2**

ESTUDIO	1		2	
	Placebo	Fampridina 10 mg 2 veces/ día	Placebo	Fampridina 10 mg 2 veces/ día
N° de sujetos	72	224	118	119
<b>Mejoría constante</b>	<b>8,3%</b>	<b>34,8%</b>	<b>9,3%</b>	<b>42,9%</b>
Diferencia		<b>26,5%</b>		<b>33,5%</b>
IC 95%		17,6- 35,4%		23,2- 43,9%
Valor p		< 0,001		< 0,001
<b>Mejoría ≥20%</b>	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 3

El estudio 3 se realizó en 636 pacientes 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 mismo. 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 tratados con placebo (riesgo relativo: 1,38 [IC 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 mismo.

Los pacientes tratados con Fampridina también demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la prueba de levantarse y andar (*Timed Up and Go*, TUG), 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  $\geq 15$  % respecto a la velocidad basal en la prueba TUG a lo largo de un período 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 3**

A lo largo de 24 semanas	Placebo N= 318*	Fampridina 10 mg 2/día N= 315*	Diferencia (IC 95%) Valor p
Proporción de pacientes con una mejoría media $\geq 8$ puntos respecto a la puntuación basal en MSWS-12	34 %	43 %	Diferencia del riesgo: 10,4 % (3- 17,8 %) 0,006
<b>Puntuación en MSWS-12</b>			
Basal	65,4	63,6	MMC: -4,14
Mejoría respecto a la puntuación basal	-2,59	-6,73	(-6,22 a -2,06) <0,001
<b>TUG</b>			
Proporción de pacientes con una mejoría media $\geq 15$ % en la velocidad en TUG	35 %	43 %	Diferencia del riesgo: 9,2 % (0,9- 17,5 %) 0,03
<b>TUG</b>			
Basal	27,1	24,9	MMC: -1,36
Mejoría respecto a la puntuación basal (seg)	-1,94	-3,3	(-2,85 a 0,12) 0,07
<b>Puntuación física en MSIS-29</b>			
Basal	55,3	52,4	MMC: -3,31
Mejoría desde la puntuación basal	-4,68	-8,00	(-5,13 a -1,50) <0,001
<b>Puntuación en BBS</b>			
Basal	40,2	40,6	MMC: 0,41
Mejoría respecto a la puntuación basal	1,34	1,75	(-0,13 a 0,95) 0,141

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

## 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 de liberación prolongada de Fampridina no se ha evaluado, pero la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) es del 95 %. Los comprimidos de liberación prolongada tienen un retraso en la absorción de Fampridina manifestado por un aumento más lento a una concentración máxima más baja, sin ningún efecto en el grado de absorción.

Cuando los comprimidos de Fampridina se toman con alimentos, la disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) de 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 concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### **Distribución**

Fampridina es un medicamento liposoluble que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Fampridina no se adhiere fuertemente a las proteínas plasmáticas (la fracción de unión oscila entre el 3-7 % en el plasma humano). Fampridina tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,6 l/kg.

Fampridina no es un sustrato de la glicoproteína P.

#### **Metabolismo**

Fampridina se metaboliza en los humanos por oxidación a 3-hidroxi-4-aminopiridina y se conjuga luego a sulfato 3-hidroxi-4-aminopiridina. No se encontró actividad farmacológica de los metabolitos de 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 la citocromo P450 2E1 (CYP2E1).

Hubo indicios de inhibición directa de CYP2E1 por Fampridina a 30  $\mu$ M (aproximadamente una inhibición del 12 %), lo que es aproximadamente 100 veces la concentración promedio de Fampridina plasmática determinada para el comprimido de 10 mg.

El tratamiento con Fampridina de los hepatocitos humanos cultivados tuvo muy poco o nulo efecto en la inducción de las actividades enzimáticas de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5.

#### **Eliminación**

La principal vía 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 *clearance* 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  $C_{m\acute{a}x}$  y, en menor medida, el  $AUC_{0-\infty}$  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.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada**

Fampridina se excreta principalmente sin alterar por los riñones, y sabiéndose que el *clearance* de creatinina disminuye con la edad, se debe considerar el monitoreo de la función renal en pacientes de edad avanzada (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

##### **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 monitorear la función renal en pacientes que puedan tener la función renal afectada. Puede esperarse que los pacientes con insuficiencia renal leve tengan aproximadamente de 1,7 a 1,9 veces las concentraciones de Fampridina alcanzadas por los pacientes con una función renal normal. Fampridina no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**).

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

---

El tratamiento con **DALFYRAN®** está sujeto a prescripción médica y bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

### **Posología**

La dosis recomendada de **DALFYRAN®** 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 **DALFYRAN®** con mayor frecuencia ni a dosis mayores de las recomendadas (ver **ADVERTENCIAS**). Los comprimidos se deben ingerir sin alimentos (ver **FARMACOCINÉTICA**).

#### Inicio y evaluación del tratamiento

- La prescripción inicial se debe limitar a un período de 2 a 4 semanas de tratamiento, ya que generalmente los beneficios clínicos deben ser identificados en el plazo de las 2 a 4 semanas tras comenzar el tratamiento con **DALFYRAN®**.
- Se recomienda realizar una prueba cronometrada de la marcha (por ejemplo, T25FW o 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 **DALFYRAN®**.
- Se debe suspender el tratamiento con **DALFYRAN®** si los pacientes no notifican ningún beneficio.

#### Reevaluación del tratamiento

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 **DALFYRAN®**. La reevaluación debe incluir la interrupción del tratamiento y la realización de la prueba de la marcha. Se debe suspender el tratamiento con **DALFYRAN®** si los pacientes dejan de obtener un beneficio en la marcha.

#### Dosis omitida

Se debe seguir siempre el régimen de dosis habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### Pacientes de edad avanzada

Se debe comprobar la función renal en personas de edad avanzada antes de iniciar el tratamiento con **DALFYRAN®**. Se recomienda controlar la función renal para detectar cualquier insuficiencia renal en personas de edad avanzada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **DALFYRAN®** en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### Pacientes con Insuficiencia renal

**DALFYRAN®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (*clearance* de creatinina <50 ml/min) (ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**).

#### Pacientes con Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Forma de administración**

**DALFYRAN®** se administra por vía oral.

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

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a Fampridina o a algunos de los excipientes.

Tratamiento simultáneo con otros medicamentos que contienen Fampridina (4-aminopiridina).

Pacientes con historia previa o presentación actual de crisis epilépticas.

Pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (*clearance* 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 epiléptica**

El tratamiento con Fampridina aumenta el riesgo de crisis epilépticas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Fampridina se debe administrar con precaución en presencia de cualquier factor que pueda reducir el umbral de crisis epilépticas.

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

### **Insuficiencia renal**

Fampridina se excreta sin alterar principalmente por los riñones. Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones plasmáticas más altas que se asocian con un incremento de las reacciones adversas, en particular con efectos neurológicos. Se recomienda determinar la función renal antes de iniciar el tratamiento y su monitoreo regular durante este en todos los pacientes (en particular en las personas de edad avanzada cuya función renal puede estar reducida). El *clearance* de creatinina puede calcularse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Se requiere precaución cuando se prescribe Fampridina en pacientes con insuficiencia renal leve o que reciban simultáneamente medicamentos que sean sustratos de OCT2, por ejemplo: carvedilol, propranolol y metformina.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

En la experiencia poscomercialización, 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 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 observado con Fampridina puede dar lugar a un aumento del riesgo de caídas. Los pacientes que utilicen un elemento de ayuda para andar deberán continuar utilizando estos apoyos 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 que recibieron placebo. Se observaron infecciones en los estudios clínicos (ver **REACCIONES ADVERSAS**) y no se puede descartar un aumento de la tasa de infección y una alteración de la respuesta inmunitaria.

## **PRECAUCIONES**

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

El tratamiento simultáneo con otros medicamentos que contienen Fampridina (4-aminopiridina) está contraindicado (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fampridina se elimina principalmente por los riñones con una secreción renal activa que representa alrededor del 60% (ver **FARMACOCINÉTICA**). El OCT2 es el transportador responsable de la secreción activa de Fampridina. Por lo tanto, el uso concomitante de Fampridina con inhibidores de OCT2, por ejemplo, cimetidina, está contraindicado (ver **CONTRAINDICACIONES**) y se requiere precaución en el uso concomitante de Fampridina con medicamentos que son sustratos de OCT2, por ejemplo, carvedilol, propranolol y metformina (ver **ADVERTENCIAS**).

**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.

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

#### **Fertilidad**



No se han observado efectos sobre la fertilidad en los estudios realizados en animales.

#### **Embarazo**

Hay datos limitados relativos al uso de Fampridina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver **Datos preclínicos de seguridad**). 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.

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

Se estudió 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, midriasis, postración, vocalización anormal, taquipnea 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 fatales, 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.

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

La influencia de Fampridina sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas es moderada, ya que puede producir mareos.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Se ha evaluado la seguridad de Fampridina en estudios clínicos controlados y aleatorizados, en estudios abiertos a largo plazo y en el ámbito poscomercialización.

Las reacciones adversas identificadas son principalmente neurológicas e incluyen crisis epilépticas, insomnio, ansiedad, trastornos del equilibrio, mareos, parestesia, temblores, cefalea y astenia. Esto es coherente con la actividad farmacológica de Fampridina. La mayor incidencia 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); 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.

**Tabla 3. Reacciones adversas**

Sistema MedDRA de Clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías urinarias <sup>1</sup> Gripe <sup>1</sup> Nasofaringitis <sup>1</sup> Infección vírica <sup>1</sup>	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia Angioedema Hipersensibilidad	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad	Frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Trastornos del equilibrio Vértigo Parestesia Temblores Crisis epiléptica <sup>2</sup> Exacerbación de la neuralgia del trigémino	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Taquicardia	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Dolor faringolaríngeo	Frecuentes Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Constipación Dispepsia	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Urticaria	Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia Molestia torácica*	Frecuentes Poco Frecuentes

\*Estos síntomas se observaron en el contexto de la hipersensibilidad

<sup>1</sup> Ver **ADVERTENCIAS**

<sup>2</sup> Ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS**

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

En la experiencia poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia) que han ocurrido con uno o más de los siguientes: disnea, molestia torácica, hipotensión, angioedema, exantema y urticaria. Para más información sobre las reacciones de hipersensibilidad, consultar **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS**.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **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 Fampridina 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 benzodiazepinas, fenitoína u otros tratamientos antiepilépticos agudos adecuados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Conservar los comprimidos en su envase original para protegerlos de la luz y de la humedad.

Tras la primera apertura del frasco, usar dentro de los 7 días.

#### **PRESENTACIÓN**

**DALFYRAN®/FAMPRIDINA 10 mg:** Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° 57.758**

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-02301864 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.14 11:20:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.14 11:20:12 -03:00

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**DALFYRAN®**  
**FAMPRIDINA 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

**Lea esta guía de DALFYRAN® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

### **1. ¿Qué es DALFYRAN® y para qué se utiliza?**

**DALFYRAN®** 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 Esclerosis Múltiple. Se cree que este medicamento actúa dejando que las señales pasen por el nervio de forma más adecuada, lo que permite caminar mejor.

**DALFYRAN®** es un medicamento que se utiliza para mejorar la marcha en adultos (18 años o mayores) con Esclerosis Múltiple, 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 caminar.

### **2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar DALFYRAN®?**

#### **No tome DALFYRAN®:**

- Si es alérgico a Fampridina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la Sección 7).
- Si tiene crisis epilépticas o alguna vez ha tenido una crisis epiléptica (también llamado ataque convulsivo o convulsión).
- Si su médico le ha dicho que tiene problemas renales moderados o graves.
- Si toma un medicamento que se llama cimetidina.
- Si toma algún otro medicamento que contiene Fampridina. Podría aumentar el riesgo de presentar efectos adversos graves.

Informe a su médico y no tome **DALFYRAN®** si alguna de estas situaciones es aplicable a su caso.

#### **Advertencias y Precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **DALFYRAN®**

- Si tiene palpitaciones (si nota su latido cardíaco).
- Si es propenso a las infecciones.
- Si utiliza algún elemento de ayuda para caminar, como por ejemplo un bastón, deberá seguir utilizándolo según sea necesario. Este medicamento puede hacerlo sentir mareado o sin equilibrio llevando a un aumento del riesgo de caídas.

- Si tiene algún factor de riesgo o está tomando algún medicamento que afecte el riesgo de sufrir crisis epilépticas.
- Si su médico le ha dicho que tiene problemas renales leves.

Informe a su médico antes de tomar **DALFYRAN®** si alguna de estas situaciones es aplicable en su caso.

#### **Niños y adolescentes**

No administre **DALFYRAN®** a niños o adolescentes menores de 18 años.

#### **Personas de edad avanzada**

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

#### **Uso de **DALFYRAN®** con otros medicamentos**

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

#### **No utilice **DALFYRAN®** si está utilizando otros medicamentos:**

- **Que contienen Fampridina.**
- **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, carvedilol, propanolol y metformina.

#### **Uso de **DALFYRAN®** con alimentos y bebidas**

**DALFYRAN®** se debe tomar sin alimentos, con el estómago vacío.

#### **Embarazo y lactancia**

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

No se recomienda utilizar **DALFYRAN®** durante el embarazo.

El médico evaluará el beneficio del tratamiento con **DALFYRAN®** para usted frente al riesgo para el bebé.

**Debe interrumpir la lactancia** durante el tratamiento con este medicamento.

#### **Conducción de vehículos y uso de máquinas**

**DALFYRAN®** puede afectar a la capacidad de las personas para conducir vehículos y utilizar máquinas, ya que puede causar mareos. Asegúrese de no presentar mareos antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

### **3. ¿Cómo tomar **DALFYRAN®**?**

Tome **DALFYRAN®** exactamente como se le prescribe. Solo puede obtenerse **DALFYRAN®** bajo la supervisión de médicos con experiencia en Esclerosis Múltiple.

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.

- Tome un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche.
- No tome más de dos comprimidos en un día.
- Debe dejar transcurrir por lo menos 12 horas entre cada comprimido.
- No tome los comprimidos con una frecuencia mayor que cada 12 horas.
- Trague el comprimido entero, con agua.

- No debe dividir, triturar, disolver, chupar o masticar el comprimido. Podría aumentar el riesgo de presentar efectos adversos.

#### **Si toma más DALFYRAN® del que debe**

- Si ha tomado más comprimidos de los que debía, contacte a su médico inmediatamente.
- Si acude al médico, lleve la caja de **DALFYRAN®** con usted.
- Si presenta una sobredosis podrá presentar sudoración, temblores (pequeñas sacudidas), mareos, confusión, amnesia (pérdida de la memoria) y crisis epiléptica (ataques). También podrá notar otros efectos no mencionados aquí.

#### **Si olvidó tomar DALFYRAN®**

No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas. Contacte tan pronto como pueda con su médico.

**SIEMPRE deben pasar 12 horas** entre cada comprimido.

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

#### **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de DALFYRAN®?**

Al igual que todos los medicamentos, **DALFYRAN®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

**Si tiene una crisis epiléptica, deje de tomar DALFYRAN® e informe a su médico inmediatamente.**

Si presenta uno o más de los siguientes síntomas de **hipersensibilidad**: hinchazón de cara, boca, labios, garganta o lengua, enrojecimiento o picazón de la piel, opresión en el pecho y problemas respiratorios, **deje de tomar DALFYRAN® y acuda a su médico inmediatamente.**

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:

- Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.
- Frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 10 pacientes.
- Poco frecuentes: que pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

- Infección en vías urinarias

#### **Efectos adversos frecuentes**

- Falta de equilibrio
- Mareos
- vértigo (sensación de que todo da vueltas)
- Dolor de cabeza
- Sensación de debilidad y cansancio
- Dificultad para dormir
- Ansiedad
- Temblores (pequeñas sacudidas)
- Entumecimiento u hormigueo en la piel
- Dolor de garganta
- Nasofaringitis (resfriado común)
- Gripe
- Dificultad para respirar (falta de aire)
- Náuseas
- Vómitos
- Constipación

- Malestar de estómago
- Dolor de espalda
- Sensación de latidos cardíacos (palpitaciones)

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

- Crisis epiléptica
- Hipersensibilidad (reacción alérgica)
- Empeoramiento del dolor en el nervio facial (neuralgia del trigémino)
- Ritmo cardíaco rápido (taquicardia)

Si presenta cualquier otro tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

#### **5. Sobredosificación con DALFYRAN®**

Los efectos adversos frente a altas dosis de Fampridina incluyen mareo, confusión, crisis epilépticas, estado epiléptico, movimientos involuntarios. Otros efectos adversos con altas dosis incluyen casos de arritmias cardíacas e hipertensión.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **6. Conservación de DALFYRAN®**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Conservar los comprimidos en su envase original para protegerlos de la luz y de la humedad.

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

Solo debe abrir un frasco al mismo tiempo. Tras la primera apertura del frasco, usar dentro de los 7 días.

#### **7. Información adicional de DALFYRAN®**

##### **Composición**

El principio activo es Fampridina.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 10 mg de Fampridina.

Los demás componentes son: hidroxipropilmetilcelulosa 240 mg, celulosa microcristalina 147,6 mg, dióxido de silicio coloidal 1,6 mg, estearato de magnesio 0,8 mg, Opadry II blanco 6 mg.

##### **Presentación**

**DALFYRAN®/FAMPRIDINA 10 mg:** Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

***DALFYRAN® se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo, ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio***

***Tuteur:011-5787-2222, interno 273, email: [infofv@tuteur.com.ar](mailto:infofv@tuteur.com.ar) o***

***llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>***

***o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234***





**DALFYRAN®**  
**FAMPRIDINA 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

---

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

[www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**  
**CERTIFICADO N° 57.758**

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



**CASTAGNA Edgardo Dario**  
**CUIL 20144073054**

---



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-02301864 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.14 11:21:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.14 11:21:44 -03:00