

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fampridine Sandoz, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg famprydyny (*Fampridinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe owalne tabletki powlekane, wielkości ok. 13 mm x 8 mm, z wyciśniętym „L10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fampridine Sandoz jest wskazany w leczeniu zaburzeń chodu u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane z niewydolnością ruchową (skala EDSS 4-7).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Famprydyna dostępna jest wyłącznie na receptę i powinna być podawana pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka o mocy 10 mg dwa razy na dobę, w odstępach 12 godzin (jedna tabletka rano i jedna wieczorem). Famprydyny nie należy podawać częściej ani w większych dawkach niż jest to zalecane (patrz punkt 4.4). Tabletki należy przyjmować bez posiłku (patrz punkt 5.2).

Pominięcie przyjęcia dawki

Należy zawsze przestrzegać ustalonego schematu dawkowania. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Rozpoczęcie i ocena terapii produktem leczniczym Fampridine Sandoz

- Leczenie wstępne powinno być ograniczone do 2–4 tygodni, gdyż na ogół w ciągu dwóch do czterech tygodni od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Fampridine Sandoz powinny ujawnić się korzyści kliniczne.
- W celu oceny poprawy, jaka nastąpiła w ciągu 2–4 tygodni, zaleca się sprawdzenie zdolności chodzenia, np. za pomocą testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (ang. Timed 25 Foot Walk, T25FW) lub 12-czynnikowej skali oceny chodu w stwardnieniu rozsianym (ang. Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12). Jeśli nie zaobserwowano poprawy, należy przerwać leczenie.
- Jeśli pacjent nie zgłasza korzyści klinicznych, należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Ponowna ocena terapii produktem leczniczym Fampridine Sandoz

Jeśli stwierdzono pogorszenie chodu, lekarz powinien rozważyć wstrzymanie leczenia, celem ponownej oceny korzyści wynikających ze stosowania famprydyny (patrz powyżej). Ocena ta powinna obejmować odstawienie tego produktu leczniczego i zbadanie zdolności chodzenia. Jeśli pacjent nie odnosi korzyści z leczenia famprydyną związanych z poprawą chodu leczenie należy przerwać.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym u osób w podeszłym wieku należy sprawdzić czynność nerek. Zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek u tych pacjentów w celu wykrycia jakiegokolwiek zaburzenia czynności nerek. (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Famprydyna jest przeciwwskazana u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 mL/min) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W przypadku pacjentów z zaburzeniami wątroby modyfikacja dawki nie jest wymagana.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fampridine Sandoz przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie wolno dzielić, kruszyć, rozpuszczać, ssać ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na famprydynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zawierających famprydynę (4-aminopirydynę).

Napady drgawkowe w wywiadzie lub obecnie występujące.

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Fampridine Sandoz z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transportera kationów organicznych 2 (OCT2), takimi jak cymetydyna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko napadów drgawkowych

Stosowanie famprydyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego, jeśli występują inne czynniki mogące obniżać próg drgawkowy.

W razie wystąpienia napadu drgawkowego w czasie leczenia należy zaprzestać stosowania famprydyny.

Zaburzenia czynności nerek

Famprydyna jest wydalana w postaci niezmienionej głównie przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwuje się wyższe stężenie famprydyny w osoczu, co wiąże się z występowaniem bardziej nasilonych działań niepożądanych, a zwłaszcza działań o charakterze neurologicznym. U wszystkich pacjentów (a w szczególności u osób w podeszłym wieku, u których czynność nerek może być zaburzona) zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz regularne jej monitorowanie w trakcie leczenia. Klirens kreatyniny można ustalić na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Fampridine Sandoz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów stosujących produkty będące substratami OCT2, takie jak karwedilol, propranolol czy metformina.

Reakcje nadwrażliwości

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne), których większość wystąpiła w pierwszym tygodniu leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z reakcjami alergicznymi w wywiadzie. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna, należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego i nie wprowadzać go ponownie.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania famprydyny pacjentom z sercowo-naczyniowymi objawami zaburzeń rytmu oraz zaburzeń przewodzenia zatokowo-przedsionkowego lub przedsionkowo-komorowego (te działania obserwuje się po przedawkowaniu). Dostępne są ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa u tych pacjentów.

Zwiększona częstość zawrotów głowy i zaburzeń równowagi obserwowana podczas leczenia famprydyną może wiązać się z większym ryzykiem upadków. Z tego względu w razie potrzeby pacjenci powinni posługiwać się pomocami do chodzenia.

W badaniach klinicznych stwierdzono zmniejszenie liczby białych krwinek u 2,1% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Fampridine Sandoz wobec 1,9% pacjentów przyjmujących placebo. W badaniach klinicznych obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8) i nie można wykluczyć zwiększenia częstości zakażeń i zaburzeń odpowiedzi immunologicznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzano wyłącznie u dorosłych. Równoczesne leczenie innymi produktami zawierającymi famprydynę (4-aminopirydynę) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Famprydyna jest wydalana głównie przez nerki – około 60% leku eliminowane jest w drodze aktywnego wydalania przez nerki (patrz punkt 5.2). Białkiem pośredniczącym w aktywnym transporcie famprydyny jest OCT2, w związku z czym jednoczesne stosowanie famprydyny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transportera OCT2, takimi jak cymetydyna, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a w przypadku jednoczesnego stosowania famprydyny z produktami leczniczymi będącymi substratami OCT2, takimi jak karwedilol, propranolol czy metformina, zaleca się zachowanie ostrożności.

Interferon: przy jednoczesnym podawaniu famprydyny z interferonem-beta nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych.

Baklofen: przy jednoczesnym podawaniu famprydyny z baklofenem nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania famprydyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania famprydyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy famprydyna przenika do mleka ludzkiego i mleka zwierząt. Produkt leczniczy Fampridine Sandoz nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fampridine Sandoz wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Fampridine Sandoz oceniano w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych, w długotrwałych badaniach otwartych oraz po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zidentyfikowane działania niepożądane obejmowały głównie działania neurologiczne, w tym napady drgawkowe, bezsenność, niepokój, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, parestezje, drżenie, ból głowy i astenię. Związane są one z aktywnością farmakologiczną famprydyny. Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem chorych na stwardnienie rozsiane, którym podawano zalecaną dawkę famprydyny, było zakażenie układu moczowego (u około 12% pacjentów).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstościami występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawione są w kolejności od najcięższych do najłagodniejszych.

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego ¹ Grypa ¹ Zapalenie jamy nosowo-gardłowej ¹ Zakażenie wirusowe ¹	Bardzo często Często Często Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność Lęk	Często Często

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia równowagi Układowe zawroty głowy Parestezje Drżenie Napady drgawkowe ² Neuralgia nerwu trójdzielnego ³	Często Często Często Często Często Często Niezbyst często Niezbyst często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Tachykardia	Często Niezbyst często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ⁴	Niezbyst często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Ból w okolicy gardłowo-krtaniowej	Często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Zaparcia Dyspepsja	Często Często Często Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Pokrzywka	Niezbyst często Niezbyst często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia Dyskomfort w klatce piersiowej ⁴	Często Niezbyst często

¹ Patrz punkt 4.4.

² Patrz punkty 4.3 i 4.4.

³ Obejmuje zarówno objawy występujące po raz pierwszy, jak również zaostrzenie istniejącej neuralgii nerwu trójdzielnego.

⁴ Te objawy były obserwowane w ramach reakcji nadwrażliwości.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne), którym towarzyszył jeden lub więcej z następujących objawów: duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, hipotensja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka i pokrzywka. Dodatkowe informacje dotyczące reakcji nadwrażliwości znajdują się w punktach 4.3 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy ostrego przedawkowania famprydyny są charakterystyczne dla pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego i obejmują splątanie, drżenia, obfite pocenie się, napady drgawkowe i amnezję.

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego po dużych dawkach 4-aminopirydyny obejmują: zawroty głowy, splątanie, napady drgawkowe, stan padaczkowy, mimowolne ruchy choreoatetotyczne. Do innych działań niepożądanych po dużych dawkach zalicza się zaburzenia rytmu serca (na przykład częstoskurcz nadkomorowy i bradykardia) oraz częstoskurcz komorowy w rezultacie potencjalnego wydłużenia odcinka QT. Zgłaszano także przypadki nadciśnienia.

Postępowanie po przedawkowaniu

W razie przedawkowania należy zapewnić pacjentom odpowiednie leczenie wspomagające. Powtarzające się napady drgawkowe należy leczyć benzodiazepiną, fenytoiną lub innymi odpowiednimi produktami leczniczymi przeciwdrgawkowymi stosowanymi w stanach ostrych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na układ nerwowy. Kod ATC: N07XX07

Działania farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Fampridine Sandoz blokuje kanały potasowe. Poprzez blokowanie kanałów famprydyna ogranicza przepływ jonowy przez te kanały, przedłużając w ten sposób okres repolaryzacji i wzmacniając powstawanie potencjałów czynnościowych w pozbawionych mieliny aksonach oraz funkcje neurologiczne. Prawdopodobnie dzięki wzmocnieniu powstawania potencjałów czynnościowych zwiększa się przewodzenie impulsów w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono trzy randomizowane, podwójnie zaślepięone, kontrolowane placebo badania fazy III (MS-F203, MS-F204 i 218MS305) potwierdzające skuteczność. Odsetek osób wykazujących odpowiedź był niezależny od jednocześnie stosowanej terapii immunomodulacyjnej (w tym interferonów, octanu glatirameru, fingolimodu i natalizumabu). Famprydynę podawano w dawce 10 mg dwa razy na dobę (BID).

Badania MS-F203 i MS-F204

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach MS-F203 i MS-F204 był wskaźnik odpowiedzi, mierzony z użyciem testu szybkości chodu na odcinku 7,5 m (25 stóp) (Time 25-foot Walk, T25FW). Pacjenta wykazującego odpowiedź na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego stwierdzono szybszy chód podczas co najmniej trzech z możliwych czterech wizyt w fazie podwójnie ślepej próby w porównaniu z najlepszymi wynikami uzyskiwanymi podczas pięciu wizyt z okresu bez przyjmowania produktu leczniczego.

Odpowiedź uzyskano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych produktem leczniczym niż pacjentów przyjmujących placebo (MS-F203: odpowiednio 34,8% vs. 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: odpowiednio 42,9% vs. 9,3%, $p < 0,001$).

U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, zaobserwowano zwiększenie szybkości chodzenia przeciętnie o 26,3% w porównaniu do 5,3% w przypadku pacjentów otrzymujących (p<0,001) (MS-F203) oraz o 25,3% i 7,8% (p<0,001) (MS-F204). Poprawa następowała szybko (w ciągu kilku tygodni) od rozpoczęcia leczenia.

Stwierdzono istotną statystycznie i klinicznie poprawę szybkości chodzenia, mierzoną z użyciem dwunastoczynnikowej skali chodu (Multiple Sclerosis Walking Scale).

Tabela 2 Badania MS-F203 i MS-F204

BADANIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Famprydyna 10 mg BID	Placebo	Famprydyna 10 mg BID
Liczba pacjentów (n)	72	224	118	119
Stać poprawa	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Różnica		26,5%		33,5%
CI95%		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
Wartość p		< 0,001		< 0,001
≥ 20% poprawa	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Różnica		20,6%		19,2%
CI95%		11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%
Wartość p		< 0,001		< 0,001
Szybkość chodu w stopach na sekundę	St./s.	St./s.	St./s.	St./s.
Wartość wyjściowa	2,04	2,02	2,21	2,12
Punkt końcowy	2,15	2,32	2,39	2,43
Zmiana	0,11	0,30	0,18	0,31
Różnica		0,19		0,12
Wartość p		0,010		0,038
Średnia % różnica	5,24	13,88	7,74	14,36
Różnica		8,65		6,62
Wartość p		< 0,001		0,007
Wynik w skali MSWS12 (średnia SEM)				
Wartość wyjściowa	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Średnia zmiana	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Różnica		2,83		3,65
Wartość p		0,084		0,021
LEMMT (średnia, sem) (Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Wartość wyjściowa	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Średnia zmiana	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Różnica		0,08		0,05
Wartość p		0,003		0,106
Skala Ashwortha (ocena stopnia spastyczności)				
Wartość wyjściowa	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Średnia zmiana	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Różnica		0,10		0,10
Wartość p		0,021		0,015

BID = dwa razy na dobę

Badanie 218MS305

Badanie 218MS305 przeprowadzono z udziałem 636 uczestników ze stwardnieniem rozsianym i upośledzeniem zdolności chodzenia. Czas trwania leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosił 24 tygodnie, a po leczeniu prowadzono 2 tygodnie obserwacji. Pierwszorzędnym punktem końcowym była poprawa w zakresie zdolności chodzenia, mierzona jako odsetek pacjentów, u których w ciągu 24 tygodni uzyskano średnią poprawę wyniku o ≥ 8 punktów w stosunku do wartości wyjściowej w skali MSWS-12. W badaniu zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między terapiami: większy odsetek pacjentów leczonych famprydyną wykazywał poprawę w zdolności chodzenia w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo (ryzyko względne: 1,38; 95% CI: [1,06, 1,70]). Poprawa zwykle występowała w czasie 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępowała w ciągu 2 tygodni od jego zaprzestania.

Pacjenci leczeni famprydyną wykazywali również statystycznie istotną poprawę wyniku testu „wstań i idź” (Timed Up and Go, TUG), który mierzy równowagę statyczną i dynamiczną, a także mobilność fizyczną. W ramach oceny tego drugorzędowego punktu końcowego większy odsetek pacjentów leczonych famprydyną, niż pacjentów otrzymujących placebo, uzyskał średnią poprawę o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie szybkości w teście TUG w ciągu 24 tygodni. Różnica w skali równowagi Berga (ang. Berg Balance Scale, BBS; miara równowagi statycznej) nie była statystycznie istotna.

Dodatkowo u pacjentów leczonych produktem leczniczym famprydyną wykazano w porównaniu z placebo statystycznie istotną średnią poprawę w stosunku do wartości wyjściowej wyniku stanu zdrowia fizycznego w skali wpływu stwardnienia rozsianego (Multiple Sclerosis Impact Scale, MSIS-29) (różnica LSM: -3,31, $p < 0,001$).

Tabela 3 Badanie 218MS305

W ciągu 24 tygodni	Placebo N = 318*	Famprydyna 10 mg BID N = 315*	Różnica (95% CI) Wartość p
Odsetek pacjentów ze średnią poprawą wyniku w skali MSWS-12 o ≥ 8 punktów w stosunku do wartości wyjściowej	34%	43%	Różnica ryzyka: 10,4% (3% ; 17,8%) 0,006
Wynik w skali MSWS-12 Początek badania Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) < 0,001
Wynik testu TUG Odsetek pacjentów ze średnią poprawą szybkości w teście TUG o $\geq 15\%$	35%	43%	Różnica ryzyka: 9,2% (0,9% ; 17,5%) 0,03
Wynik testu TUG Początek badania Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07

Wynik oceny zdrowia fizycznego MSIS-29 Początek badania Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) < 0,001
Wynik w skali BBS Początek badania Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

*Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intent to treat, ITT) = 633, LSM - Średnia najmniejszych kwadratów, BID = dwa razy na dobę

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fampridine Sandoz we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży chorych na stwardnienie rozsiane z upośledzeniem ruchu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podawana doustnie famprydyna jest szybko i całkowicie wchłaniana z układu pokarmowego. Famprydyna ma wąski indeks terapeutyczny. Nie przeprowadzono oceny bezwzględnej dostępności biologicznej famprydyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Biodostępność względna (w porównaniu z podawanym doustnie roztworem wodnym) wynosi 95%. Produkt leczniczy Fampridine Sandoz odznacza się opóźnieniem we wchłanianiu famprydyny, prowadząc do późniejszego i niższego maksymalnego stężenia, bez wpływu na stopień wchłaniania.

Kiedy produkt leczniczy Fampridine Sandoz w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawano z posiłkiem, zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia famprydyny w czasie ($AUC_{0-\infty}$) wynosiło około 2-7% (dawka 10 mg). Nie oczekuje się, aby tak niewielkie zmniejszenie AUC powodowało zmniejszenie skuteczności terapeutycznej. Stężenie maksymalne natomiast (C_{max}) zwiększa się o 15- 23%. Ze względu na wyraźny związek między C_{max} a działaniami niepożądanymi zależnymi od dawki zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Fampridine Sandoz na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Famprydyna jest substancją czynną rozpuszczalną w tłuszczach, która z łatwością przenika barierę krew-mózg. Famprydyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (frakcja związana wahała się między 3 a 7% w ludzkim osoczu). Objętość dystrybucji famprydyny wynosi około 2,6 L/kg. Famprydyna nie jest substratem P-glikoproteiny.

Metabolizm

Famprydyna jest metabolizowana w organizmie człowieka w drodze utleniania do 3-hydroksy-4-aminopirydyny, a następnie w drodze sprzęgania do siarczanu 3-hydroksy-4-aminopirydyny. W warunkach *in vitro* metabolity nie wykazują aktywności farmakologicznej wobec wybranych kanałów potasowych.

3-hydroksylacja famprydyny do 3-hydroksy-4-aminopirydyny przez mikrosomy wątrobowe katalizowana jest z udziałem cytochromu P450 2E1 (CYP2E1).

Dowody wskazywały na bezpośrednią inhibicję CYP2E1 jeśli stężenie wynosiło 30 μ M (ok. 12% inhibicja), jest to około 100-krotnie większe średnie stężenie famprydyny w osoczu w odniesieniu do stężeń uzyskiwanych dla tabletki 10 mg.

W badaniach prowadzonych na hodowli ludzkich hepatocytów famprydyna nie indukuje izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 i CYP3A4/5 lub indukuje je jedynie w nieznacznym stopniu.

Eliminacja

Główną drogę eliminacji famprydyny stanowią nerki. W ciągu 24 godzin w moczu wykrywa się około 90% macierzystej substancji czynnej. Klirens nerkowy (CLR 370 mL/min) znacznie przekracza wskaźnik filtracji kłębuszkowej ze względu na połączenie wydalania na drodze filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielania przy udziale transportera OCT2. Mniej niż 1% dawki wydalone jest z kałem.

Famprydyna charakteryzuje się liniową farmakokinetyką (tj. zależną od dawki), z okresem półtrwania w fazie terminalnej wynoszącym około 6 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz, w mniejszym stopniu, pole pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC), ulegają zwiększeniu proporcjonalnie do dawki. Brak dowodów świadczących o klinicznie istotnej akumulacji famprydyny przyjmowanej w zalecanych dawkach u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek akumulacja ma miejsce w stopniu zależnym od stopnia zaburzenia czynności nerek.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Famprydyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki, a klirens kreatyniny zmniejsza się wraz z wiekiem, dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Famprydyna jest wydalana głównie przez nerki jako niezmieniona substancja czynna, w związku z czym konieczne jest kontrolowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniem ich pracy. U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek można się spodziewać stężenia produktu leczniczego około 1,7 do 1,9 raza wyższego, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Produktu leczniczego Fampridine Sandoz nie należy podawać chorym z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Famprydynę oceniano w przeprowadzanych na zwierzętach badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym.

Działania niepożądane w przypadku doustnie podawanej famprydyny występowały szybko, na ogół w ciągu 2 godzin po podaniu dawki produktu. Objawy kliniczne widoczne po pojedynczej dużej dawce lub wielokrotnych mniejszych dawkach były podobne u wszystkich badanych gatunków zwierząt i obejmowały drżenie, drgawki, ataksję, duszność, rozszerzenie źrenic, prostrację, zaburzoną wokalizację, przyspieszone oddychanie i zwiększone ślinienie.

Obserwowano także zaburzenia chodu i nadpobudliwość. Te objawy kliniczne nie były nieoczekiwane i były wynikiem wzmożonego działania farmakologicznego famprydyny. U szczurów stwierdzono także pojedyncze przypadki niedrożności układu moczowego prowadzącej do zgonu. Znaczenie kliniczne tych wyników nie zostało jeszcze wyjaśnione, aczkolwiek nie można wykluczyć związku przyczynowego z famprydyną.

W przeprowadzanych na szczurach i królikach badaniach dotyczących toksycznego wpływu na rozród obserwowano mniejszą wagę i żywotność płodu po dawkach toksycznych dla matek. Nie stwierdzono zwiększonego prawdopodobieństwa występowania wad rozwojowych ani szkodliwego wpływu na płodność.

W zestawie badań *in vitro* i *in vivo* famprydyna nie wykazywała potencjału mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry PA/Alu/powłoka Coex (EAA, HDPE, PE + środek pochłaniający wilgoć, HDPE)//Alu w tekturowym pudełku zawierającym:

14 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

56 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

98 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

196 (2x98) tabletek o przedłużonym uwalnianiu

14 x 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu (blister jednodawkowy)

28 x 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu (blister jednodawkowy)

56 x 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu (blister jednodawkowy)

98 x 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu (blister jednodawkowy)

196 (2x98x1) tabletki o przedłużonym uwalnianiu (blister jednodawkowy)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do

stosowania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27283

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.03.2023