

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fampridine Zentiva 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Powlekane, owalne tabletki, około 13 x 8 mm, w kolorze białym do białawego, z wytłoczonym napisem L10 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Fampridine Zentiva dostępny jest wyłącznie na receptę i powinien być podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki 10 mg dwa razy na dobę, w odstępach 12 godzin (jedna tabletki rano i jedna wieczorem). Produktu leczniczego Fampridine Zentiva nie należy podawać częściej ani w większych dawkach niż jest to zalecane (patrz punkt 4.4). Tabletki należy przyjmować na czczo (patrz punkt 5.2).

Rozpoczęcie i ocena terapii produktem leczniczym Fampridine Zentiva

- Leczenie wstępne produktem leczniczym Fampridine Zentiva powinno być ograniczone do 2–4 tygodni, gdyż w czasie dwóch do czterech tygodni powinny już ujawnić się korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Fampridine Zentiva
- 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). Gdy brak poprawy, leczenie produktem leczniczym Fampridine Zentiva należy przerwać.
- Jeśli pacjent nie zgłasza korzyści klinicznych, terapię produktem leczniczym Fampridine Zentiva należy przerwać.

Ponowna ocena terapii produktem leczniczym Fampridine Zentiva

Jeśli stwierdzono pogorszenie chodu, lekarz powinien rozważyć wstrzymanie leczenia, celem ponownej oceny korzyści wynikających ze stosowania produktu Fampridine Zentiva (patrz. powyżej). Ocena ta powinna obejmować odstawienie produktu leczniczego Fampridine Zentiva i zbadanie zdolności chodzenia. Jeśli nie będzie poprawy chodu, terapię produktem leczniczym Fampridine Zentiva należy przerwać.

Pominięcie dawki

Należy przestrzegać ustalonego schematu dawkowania. W razie pominięcia dawki nie należy przyjmować podwójnej dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia famprydyną u osób w podeszłym wieku należy sprawdzić czynność nerek. Zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek u tych pacjentów (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 ustalono bezpieczeństwa i skuteczności famprydyny u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fampridine Zentiva 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 famprydyny 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 famprydyny, jeśli występują inne czynniki mogących obniżyć próg drgawkowy.

W razie napadu drgawkowego, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Fampridine Zentiva.

Zaburzenia czynności nerek

Famprydyna jest wydalana w postaci niezmienionej głównie przez nerki.

U pacjentów z upośledzeniem 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 upośledzona) 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 famprydyny 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 produktu Fampridine Zentiva 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). Dostępnych jest niewiele danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

Zwiększona częstość zawrotów głowy i zaburzeń równowagi obserwowana podczas leczenia produktem Fampridine Zentiva 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 famprydynę 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 przeprowadzono 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% produktu 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 (patrz punkt 4.4).

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

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania famprydyny do mleka ludzkiego i mleka zwierząt. Produkt leczniczy Fampridine Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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).

Tabularyczne 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: Tabularyczne 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	Bezsensowność 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 Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Tachykardia	Często Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja ⁴	Niezbyt 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	Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia Dyskomfort w klatce piersiowej ²	Często Niezbyt często

¹ Patrz punkt 4.4.

² Patrz punkt 4.3. i 4.4.

³ Obejmuje zarówno objawy de novo, jak i zaostrzenie istniejącej neuralgii nerwu trójdzielnego

⁴ Te objawy były obserwowane w ramach reakcji nadwrażliwości.

Wybrane działania niepożądane

Reakcje nadwrażliwości

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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy ostrego przedawkowania produktu leczniczego Fampridine Zentiva są charakterystyczne dla pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego i obejmują splątanie, drżenia, obfite pocenie się, napady drgawkowej amnezji.

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 pracy serca (na przykład częstoskurcz nadkomorowy i rzadkoskurcz) 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. W przypadku powtarzających się napadów drgawkowych pacjentowi należy podać benzodiazepinę, fenytoinę lub inne odpowiednie produkty lecznicze przeciwdrgawkowe stosowane w stanach ostrych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty lecznicze działające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX07.

Działania farmakodynamiczne

Famprydyna blokuje kanały potasowe. Poprzez blokowanie kanałów potasowych 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 ślepe, 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 glatiramery, fingolimodu i natalizumabu). Famprydynę podawano w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Badania MS-F203 i MS-F204

Pierwszorzędnym 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 famprydyną 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 placebo ($p<0,001$) (MS-F203) oraz o 25,3% i 7,8% ($p<0,001$) (MS-F204). Poprawa następowała szybko (w ciągu kilkutygodni) od rozpoczęcia przyjmowania famprydyny.

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 dwa razy na dobę	Placebo	Famprydyna 10 mg dwa razy na dobę
Liczba pacjentów (n)	72	224	118	119
Stala poprawa	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Różnica		26,5%		33,5%
CI _{95%}		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%
CI _{95%}		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 MSWS-12 (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 SEMSEM) (<i>Lower Extremity Manual Muscle Test</i>)				
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
BADANIE *	MS-F203		MS-F204	

	Placebo	Famprydyna 10 mg dwa razy na dobę	Placebo	Famprydyna 10 mg dwa razy na dobę
	Liczba pacjentów (n)	72	224	118
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

Badanie 218MS305

Badanie 218MS305 przeprowadzono z udziałem 636 uczestników ze stwardnieniem rozsiałym i upośledzeniem zdolności chodzenia. Czas trwania leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosił 24 tygodnie, a po leczeniu prowadzono 2 tygodnie obserwacji. Pierwszorzędowym 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 rozsiałego (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 dwa razy na dobę 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			LSM: -4,14 (-6,22; -2,06)
Początek badania	65,4	63,6	
Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej	-2,59	-6,73	< 0,001

W ciągu 24 tygodni	Placebo N = 318*	Famprydyna 10 mg dwa razy na dobę N = 315*	Różnica (95% CI) Wartość p
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 zamiarem leczenia (intent to treat, ITT) = 633, LSM - Średnia najmniejszych kwadratów

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań famprydyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży chorych na stwardnienie rozsiane z niesprawnością w zakresie chodzenia (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 wskaźnik 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%. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu odznaczają się opóźnieniem we wchłanianiu famprydyny, prowadząc do późniejszego i niższego maksymalnego stężenia, bez wpływu na stopień wchłaniania.

Kiedy famprydynę podawano z posiłkiem, zmniejszenie pola 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 famprydyny na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja:

Famprydyna jest produktem leczniczym rozpuszczalnym w tłuszczach, który 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 sprzężania 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 μM (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% substancji czynnej. Klirens nerkowy (CLR 370 ml/min) znacznie przekracza wskaźnik filtracji kłębuszkowej ze względu na połączenie wydalania na drodze filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielenia przy udziale transportera OCT2. Mniej niż 1% dawki wydalane 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 upośledzeniem czynności nerek akumulacja ma miejsce w stopniu zależnym od stopnia zaburzeniowości nerek.

Szczególne populacje 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:

Brak danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Famprydyna jest wydalana głównie przez nerki w postaci niezmienionej, w związku z czym konieczne jest kontrolowanie czynności nerek u pacjentów z upośledzeniem pracy nerek. 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. Famprydyny 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, przyśpieszone 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, klastogenego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
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

Blistry zdzieralne z folii Aluminium/Aluminium (PA/Aluminium/PE/Aluminium) ze środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowym pudełku zawierającym:

14 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

56 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

98 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)

Nie wszystkie wielkości lub rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Instrukcje dotyczące otwierania blistra jednodawkowego

1. Usuń jeden blister, odrywając perforacje.

2. Zaczynając od jednego rogu, ostrożnie odklej folię, aby odsłonić tabletkę:

Uwaga: tabletki nie da się przepchnąć przez folię!



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 27450

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 listopad 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2022