

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fampridine Teva, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg famprydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Białe do białawych, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu z wytłoczonym napisem R10 po jednej stronie. Bez wytłoczenia na drugiej stronie.

Wymiary: około 8 mm x 13 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fampridine Teva jest wskazany w celu poprawy chodu u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane z niesprawnością w zakresie chodu (skala EDSS 4-7).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna 10 mg tabletki dwa razy na dobę, w odstępach co 12 godzin (jedna tabletki rano i jedna wieczorem). Produktu Fampridine Teva 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).

Rozpoczęcie i ocena terapii produktem Fampridine Teva

- Leczenie wstępne powinno być ograniczone do 2-4 tygodni, gdyż w czasie dwóch do czterech tygodni powinny już ujawnić się korzyści kliniczne ze stosowania produktu Fampridine Teva.
- 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). W przypadku braku zaobserwowanej poprawy, leczenie produktem Fampridine Teva należy przerwać.
- Jeśli pacjent nie zgłasza korzyści klinicznych, terapię produktem Fampridine Teva należy przerwać.

Ponowna ocena terapii produktem Fampridine Teva

Jeśli stwierdzono pogorszenie chodu, lekarz powinien rozważyć wstrzymanie leczenia, celem ponownej oceny korzyści wynikających ze stosowania famprydyny (patrz. powyżej). Ocena ta powinna obejmować odstawienie produktu Fampridine Teva i zbadanie zdolności chodzenia. Jeśli nie będzie poprawy chodu, terapię produktem Fampridine Teva 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 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 dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania famprydyny nie jest określone u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat ze względu na brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Fampridine Teva przeznaczony jest do stosowania doustnego.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną 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), na przykład cymetydyną.

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 jakiegokolwiek czynniki mogące obniżyć próg drgawkowy.

W razie wystąpienia napadu drgawkowego w trakcie 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 oszacować 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 karwedylol, propranolol czy metformina.

Reakcje nadwrażliwości

Po dopuszczeniu famprydyny 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 Teva 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 famprydyną może wiązać się z większym ryzykiem upadków. Z tego względu w razie konieczności 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). OCT2 jest białkiem transportującym biorącym udział w aktywnym wydzieleniu famprydyny, w związku z czym jednoczesne stosowanie famprydyny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami OCT2, na przykład cymetydyną, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a w przypadku jednoczesnego stosowania famprydyny z produktami leczniczymi będącymi substratami OCT2, takimi jak karwedylol, 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

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania famprydyny do mleka ludzkiego i mleka zwierząt. Famprydyna nie jest zalecana do stosowania podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Famprydyna wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż może powodować zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo famprydyny oceniano w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych, w długotrwałych badaniach otwartych oraz po jej dopuszczeniu do obrotu.

Zidentyfikowane działania niepożądane obejmowały głównie działania neurologiczne, w tym napady drgawkowe, bezsenność, lęk, 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).

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.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego ¹ Grypa ¹ Zapalenie jamy nosowo-	Bardzo często Często

	gardłowej ¹ Zakażenie wirusowe ¹	Często Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność Lęk	Często Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia równowagi Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Parestezje Drżenie Napady drgawkowe ³ Zaostrzenie neuralgii nerwu trójdzielnego	Często Często Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Tachykardia	Często Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja ²	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	Ból pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia Dyskomfort w klatce piersiowej ²	Często Niezbyt często

¹Patrz punkt 4.4

²Te objawy były obserwowane w ramach reakcji nadwrażliwości

³Patrz punkty 4.3 i 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Po dopuszczeniu famprydyny 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, PL-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 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, ruchy mimowolne i 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 tętniczego.

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 prądu jonowego 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 glatirameru, fingolimodu i natalizumabu). Famprydynę podawano w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

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 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 famprydyną, 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

kilku tygodni) od rozpoczęcia przyjmowania famprydyny.

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

Tabela 1: 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
Stać 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	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 zmiana %	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) (manualny test mięśni kończyny dolnej, ang. <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	
Skala Ashwortha (ocena stopnia spastyczności mięśni)				
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 rozsianym i zaburzeniem zdolności chodzenia. Czas trwania leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosił 24 tygodnie, a po leczeniu prowadzono 2 tygodnie obserwacji. Pierwszorzędownym 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” (ang. 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 famprydyną wykazano w porównaniu z placebo statystycznie istotną średnią poprawę w stosunku do wartości wyjściowej wyniku stanu zdrowia fizycznego w skali wpływu stwardnienia rozsianego (ang. Multiple Sclerosis Impact Scale, MSIS-29) (różnica LSM: -3,31, $p < 0,001$).

Tabela 2: 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 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			LSM: 0,41
Początek badania	40,2	40,6	(-0,13; 0,95)
Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej	1,34	1,75	0,141

*Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. intent to treat, ITT) = 633, LSM - Średnia najmniejszych kwadratów

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z zastosowaniem referencyjnego produktu leczniczego zawierającego famprydynę 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 tabletki zawierające 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 produktu leczniczego Fampridine Teva bez posiłku (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 mc. Famprydyna nie jest substratem P-glikoproteiny.

Metabolizm

Famprydyna jest metabolizowana w organizmie człowieka na 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% leku macierzystego. Klirens nerkowy (CL_R 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% podanej 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 kumulacji 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 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, u których czynność nerek może być zaburzona. U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek można się spodziewać stężenia produktu leczniczego około 1,7 do 1,9 razy 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, przyspieszone oddychanie i zwiększone ślinienie. Obserwowano także zaburzenia chodu i nadpobudliwość. Te objawy kliniczne nie były nieoczekiwane i były wynikiem wzmoczonego 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 jednak zwiększonego prawdopodobieństwa występowania wad rozwojowych ani szkodliwego wpływu na płodność.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Hypromeloza 2208
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E-171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry i blistry jednodawkowe Aluminium/PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku
Blistry i blistry jednodawkowe OPA/Aluminium/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: blistry po 28 i 56 tabletek oraz blistry jednodawkowe po 28x1 i 56x1 tabletki.
Opakowanie zbiorcze zawierające 196 (dwa opakowania po 98) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27370

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.09.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.03.2023 r.