

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fampridin Teva 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg fampridina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bele do umazano bele barve, bikonveksna, ovalna filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem, z vtisnjeno oznako R10 na eni strani in brez vtisnjene oznake na drugi strani. Dimenzije tablet so približno 8 mm x 13 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fampridin Teva je indicirano za izboljšanje hoje pri odraslih bolnikih z multiplo sklerozo z nezmožnostjo hoje (EDSS - The Expanded Disability Status Scale 4–7).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Fampridin Teva, ki se izdaja na zdravniški recept, mora nadzirati zdravnik z izkušnjami v obvladovanju MS.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 10 mg tableta dvakrat dnevno, ki jo je treba vzeti z 12-urnim razmikom (ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer). Zdravila Fampridin Teva se ne sme dajati pogosteje ali v višjih odmerkih od priporočenih (glejte poglavje 4.4). Tablete se morajo jemati brez hrane (glejte poglavje 5.2).

Začetek in ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Fampridin Teva

- Na začetku je treba zdravljenje omejiti na dva do štiri tedne, saj se klinične koristi praviloma pokažejo v roku dveh do štirih tednov po uvedbi zdravila Fampridin Teva.
- Izboljšanje ocene sposobnosti hoje z npr. časovno merjenim testom hoje na 25 čevljev (= 7,62 m) (T25FW – Timed 25 Foot Walk) ali 12-stopenjsko lestvico za oceno hoje pri bolnikih z multiplo sklerozo (MSWS12 - Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale), je priporočljivo ovrednotiti po dveh do štirih tednih. Če ni opaznega izboljšanja, je treba jemanje zdravila Fampridin Teva prekiniti.
- Jemanje zdravila Fampridin Teva je treba prekiniti pri bolnikih, ki ne poročajo o koristih.

Ponovno ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Fampridin Teva

Če zdravnik opazi zmanjšanje sposobnosti hoje, mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja, da bi ponovno ovrednotil koristi fampridina (glejte zgoraj). Ponovno ovrednotenje mora zajemati

prenehanje jemanja zdravila Fampridin Teva in izvedbo ocene sposobnosti hoje. Jemanje zdravila Fampridin Teva je treba prekiniti, če bolniki nimajo več koristi pri hoji.

Izpuščeni odmerki

Vedno je treba upoštevati običajni režim odmerjanja. Če bolnik odmerek izpusti, ne sme uporabiti dvojnega.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja s fampridinom je treba pri starejših preveriti delovanje ledvic. Pri starejših se priporoča nadziranje delovanja ledvic, da se odkrije njihova morebitna okvara (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Fampridin je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti fampridina pri otrocih in mladostnikih, starih med 0 in 18 let, niso ugotavljali. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Fampridin Teva je namenjeno peroralni uporabi.

Tablete je treba pogoltiti cele. Ne smejo se deliti, drobiti, topiti, sesati ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino fampridin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo fampridin (4-aminopiridin).

Bolniki z anamnezo ali obstoječimi epileptičnimi napadi.

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistki kreatinina < 50 ml/min).

Sočasna uporaba fampridina z zdravili, ki zavirajo organske kationske prenašalce 2 (OCT2 – Organic Cation Transporter 2), na primer cimetidin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za epileptične napade

Zdravljenje s fampridinom povečuje tveganje za epileptične napade (glejte poglavje 4.8).

Fampridin je treba dajati previdno v prisotnosti katerih koli dejavnikov, ki bi lahko znižali prag epileptičnih napadov.

Jemanje fampridina je treba prekiniti pri bolnikih, ki med zdravljenjem doživijo epileptični napad.

Okvara ledvic

Fampridin se primarno izloča nespremenjeno skozi ledvice. Bolniki z okvaro ledvic imajo višje koncentracije v plazmi, kar je povezano s povečanjem neželenih učinkov, zlasti nevroloških učinkov. Pri vseh bolnikih (zlasti pri starejših, pri katerih je delovanje ledvic lahko zmanjšano), se priporoča ugotavljanje delovanja ledvic pred začetkom zdravljenja in redno nadziranje med zdravljenjem. Očistek kreatinina se lahko oceni z uporabo formule Cockcroft-Gault.

Previdnost je potrebna, če se fampridin predpiše bolnikom z blago okvaro ledvic ali bolnikom, ki sočasno jemljejo zdravila, ki so substrati OCT2, na primer karvedilol, propranolol in metformin.

Preobčutljivostne reakcije

Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo), pri čemer se je večina primerov zgodila v prvem tednu zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z alergijskimi reakcijami v anamnezi. Če se pojavi anafilaktična ali druga resna alergijska reakcija, je treba jemanje zdravila Fampridin Teva prekiniti in z njim ne ponovno začeti.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Fampridin je treba dajati previdno bolnikom s kardiovaskularnimi simptomi motenj ritma in motnjami sinoatrijskega ali atrioventrikularnega prevajanja (ti učinki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju). Informacij o varnosti za te bolnike je malo.

Pri zdravljenju s fampridinom so opazili povečano incidenco omotice in motenj ravnotežja, kar lahko povzroči povečano tveganje za padce. Bolniki naj zato uporabljajo pripomočke za hojo.

V kliničnih študijah so ugotovili zmanjšano število belih krvničk pri 2,1 % bolnikov, zdravljenih s fampridinom, in pri 1,9 % bolnikih, ki so prejeli placebo. V kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8) so bile opažene infekcije. Povečane pogostnosti infekcij in okvar imunskega odziva ne moremo izključiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo fampridin (4-aminopiridin), je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Fampridin se pretežno izloča prek ledvic z aktivnim ledvičnim izločanjem, ki znaša približno 60 % (glejte poglavje 5.2). OCT2 je prenašalec, odgovoren za aktivno izločanje fampridina. Zato je sočasna uporaba fampridina z zdravili, ki so zaviralci OCT2, kot je na primer cimetidin, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi fampridina z zdravili, ki so substrati OCT2, kot so na primer karvedilol, propranolol in metformin, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Interferon: fampridin so dajali sočasno z interferonom beta, pri čemer niso opazili farmakokinetičnih interakcij med zdravili.

Baklofen: fampridin so dajali sočasno z baklofenom, pri čemer niso opazili farmakokinetičnih interakcij med zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi fampridina pri nosečnicah so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je uporabi fampridina med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se fampridin izloča v materino mleko pri človeku ali pri živali. Jemanje fampridina med dojenjem ni priporočljivo.

Plodnost

V študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Fampridin ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ker lahko fampridin povzroči omotico.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fampridina so ocenili v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah, v odprtih dolgoročnih študijah in po začetku trženja.

Večina opaženih neželenih učinkov je nevroloških in vključujejo epileptične napade, insomnijo, tesnobo, motnje ravnotežja, omotico, parestezijo, tremor, glavobol in astenijo. To je v skladu s farmakološko aktivnostjo fampridina. O največji incidenci neželenih učinkov, opredeljenih v s placebom nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni s priporočenim odmerkom fampridina, so poročali pri okužbah sečil (pri približno 12 % bolnikov).

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistemi po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	infekcija sečnega trakta ¹	zelo pogosti
	gripa ¹	pogosti
	nazofaringitis ¹	pogosti
	virusna infekcija ¹	pogosti
Bolezni imunskega sistema	anafilaksa	občasni
	angioedem	občasni
	preobčutljivost	občasni
Psihiatrične motnje	insomnija	pogosti
	tesnoba	pogosti
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
	motnje ravnotežja	pogosti
	vrtočlavica	pogosti
	parestezija	pogosti
	tremor	pogosti
	epileptični napad ³	občasni
	poslabšanje trigeminalne nevralgije	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti
	tahikardija	občasni
Žilne bolezni	hipotenzija ²	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti
	faringolaringealna bolečina	pogosti
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
	bruhanje	pogosti
	obstipacija	pogosti
	dispepsija	pogosti

Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni
	urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti
	nelagodje v prsnem košu ²	občasni

¹ Glejte poglavje 4.4.

² Te simptome so opazili v sklopu preobčutljivosti.

³ Glejte poglavji 4.3. in 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilakso), ki so se izrazile z enim ali več od naslednjega: dispneja, nelagodje v prsih, hipotenzija, angioedem, izpuščaj in urtikarija. Za več informacij o preobčutljivostnih reakcijah glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Akutni simptomi prevelikega odmerjanja fampridina so bili v skladu z vzbujenjem osrednjega živčnega sistema in so vključevali zmedenost, drhtenje, diaforezo, epileptične napade in amnezijo.

Neželeni učinki na osrednji živčni sistem pri velikih odmerkih 4-aminopiridina vključujejo omotico, zmedenost, epileptične napade, status epilepticus, nehotne in horeoatetotične gibe. Drugi neželeni učinki pri visokih odmerkih vključujejo primere srčnih aritmij (na primer, supraventrikularna tahikardija in bradikardija) in ventrikularne tahikardije kot posledice možnega podaljšanja QT. Prejeta so bila tudi poročila o hipertenziji.

Obvladovanje

Bolnike, ki prejmejo prevelik odmerek, je treba oskrbeti s podporno nego. Ponavljajoča se aktivnost epileptičnih napadov se zdravi z benzodiazepinom, fenitoinom ali drugim ustreznim akutnim zdravljenjem proti epileptičnim napadom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX07.

Farmakodinamični učinki

Fampridin je zaviralec kalijevih kanalčkov. Z zaviranjem kalijevih kanalčkov fampridin zmanjša pretok ionov skozi te kanalčke, kar podaljša repolarizacijo in s tem poveča nastajanje akcijskega potenciala demieliniziranih aksonov in nevrolško funkcijo. Domneva se, da se lahko s povečanjem nastajanja akcijskega potenciala v osrednji živčni sistem prevede več impulzov.

Klinična učinkovitost in varnost

V fazi III kliničnega preizkušanja zdravila so opravili tri randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane potrditvene študije (MS-F203, MS-F204 in 218MS305). Delež bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje, je bil neodvisen od sočasnega imunomodularnega zdravljenja (ki je vključevalo interferone, glatiramer acetat, fingolimod in natalizumab). Odmerek fampridina je bil 10 mg dvakrat na dan.

Študiji MS-F203 in MS-F204

Primarna končna točka v študijah MS-F203 in MS-F204 je bila stopnja odziva v hitrosti hoje, opredeljena s časovno merjenim testom hoje na 25 čevljev (= 7,62 m) (T25FW – Timed 25 Foot Walk). Odzivna oseba je bila opredeljena kot bolnik, ki je konsistentno hodil hitreje vsaj v treh od možnih štirih obiskih v dvojno slepem obdobju preskušanja v primerjavi z največjo hitrostjo, doseženo med petimi obiski, ki niso bili med obdobjem zdravljenja.

Delež odzivnih oseb je bil značilno višji pri bolnikih, zdravljenih s fampridinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (MS-F203: 34,8 % v primerjavi z 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % v primerjavi z 9,3 %, $p < 0,001$).

Bolniki, ki so se odzivali na fampridin, so v povprečju povečali hitrost svoje hoje za 26,3 % v primerjavi s 5,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) in 25,3 % v primerjavi s 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Izboljšanje se je pojavilo hitro (v nekaj tednih) po začetku jemanja fampridina.

Opazili so statistično in klinično pomembna izboljšanja v hoji, merjeno z 12-stopenjsko lestvico za oceno hoje pri bolnikih z multiplo sklerozo.

Preglednica 1: Študiji MS-F203 in MS-F204

ŠTUDIJA*	MS-F203		MS-F204	
	placebo	fampridin 10 mg dvakrat na dan	placebo	fampridin 10 mg dvakrat na dan
Število oseb (n)	72	224	118	119
Konsistentno izboljšanje	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Razlika 95 % IZ Vrednost p		26,5 % 17,6 %, 35,4 % < 0,001		33,5 % 23,2 %, 43,9 % < 0,001
≥ 20 % izboljšanje	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Razlika		20,6 %		19,2 %
95 % IZ Vrednost p		11,1 %, 30,1 % < 0,001		8,5 %, 29,9 % < 0,001
Hitrost hoje čevljev/sekundo Izhodišče	Čevljev/sekun do 2,04	Čevljev/sekundo 2,02	Čevljev/sekundo 2,21	Čevljev/sekundo 2,12

Končna točka	2,15	2,32	2,39	2,43
Spremembe	0,11	0,30	0,18	0,31
Razlika		0,19		0,12
Vrednost p		0,010		0,038
Povprečen %	5,24	13,88	7,74	14,36
Razlika		8,65		6,62
Vrednost p		< 0,001		0,007
Rezultat MSWS-12 (povprečje, SNP)				
Izhodišče	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Povprečna sprememba	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Razlika		2,83		3,65
Vrednost p		0,084		0,021
LEMMT (povprečje, SNP) (Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Izhodišče	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Povprečna sprememba	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Razlika		0,08		0,05
Vrednost p		0,003		0,106
Lestvica Ashworth (preizkus spastičnosti mišic)				
Izhodišče	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Povprečna sprememba	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Razlika		0,10		0,10
Vrednost p		0,021		0,015

Študija 218MS305

Študijo 218MS305 so opravili pri 636 bolnikih z multiplo sklerozo in nezmožnostjo hoje. Dvojno slepo zdravljenje je trajalo 24 tednov z 2-tedenskim spremljanjem po zdravljenju. Primarna končna točka študije je bila izboljšanje zmoglosti hoje, merjena kot delež bolnikov, ki so dosegli povprečno izboljšanje za ≥ 8 točk od izhodišča na lestvici MSWS-12 v 24 tednih. V tej študiji je bila statistično značilna razlika v zdravljenju. Večji delež bolnikov, ki so bili zdravljeni s fampridinom, je pokazal izboljšanje zmoglosti hoje v primerjavi s kontrolnimi bolniki, ki so prejeli placebo (relativno tveganje 1,38 (95-% IZ: [1,06; 1,70])). Izboljšanje se je na splošno pokazalo v 2 do 4 tednih po uvedbi zdravljenja in izzvenelo v 2 tednih po prenehanju zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s fampridinom, se je pokazalo tudi statistično značilno izboljšanje pri testu, imenovanem »vstani in pojdi« (Timed Up and Go - TUG), ki je merilo za statično in dinamično ravnotežje in fizično gibljivost. V tej sekundarni končni točki študije je večji delež bolnikov, zdravljenih s fampridinom, dosegel ≥ 15 % povprečno izboljšanje od izhodišča hitrosti TUG v 24-tedenskem obdobju v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Razlika v rezultatu Bergove lestvice ravnotežja (Berg Balance Scale - BBS; merilo statičnega ravnotežja) ni bila statistično značilna.

Poleg tega se je pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s fampridinom, pokazalo statistično značilno povprečno izboljšanje od izhodišča v primerjavi s placebom pri rezultatu po lestvici vpliva posledic multiple skleroze na telesno funkcioniranje (Multiple Sclerosis Impact Scale - MSIS-29) (razlika LSM -3,31, $p < 0,001$).

Preglednica 2: Študija 218MS305

V obdobju 24 tednov	placebo n = 318*	fampridine 10 mg dvakrat na dan n = 315*	razlika (95 % IZ) vrednost p
Delež bolnikov s povprečnim izboljšanjem ≥ 8 točk od izhodišča na lestvici MSWS-12	34 %	43 %	razlika tveganja: 10,4 % (3 % ; 17,8 %) 0,006
Rezultat lestvice MSWS-12 izhodišče izboljšanje od izhodišča	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) < 0,001
TUG Delež bolnikov s povprečnim izboljšanjem ≥ 15 % hitrosti pri TUG	35 %	43 %	razlika tveganja: 9,2 % (0,9 % ; 17,5 %) 0,03
TUG izhodišče izboljšanje od izhodišča (s)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
Rezultat MSIS-29 telesno funkcioniranje izhodišče izboljšanje od izhodišča	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) <0,001
Rezultat BBS izhodišče izboljšanje od izhodišča	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

*Populacija z namenom zdravljenja = 633; LSM = povprečje najmanjših kvadratov (Least Squares Mean)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje fampridin za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje multiple skleroze z nezmožnostjo hoje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljen fampridin se hitro in v celoti absorbira iz prebavnega trakta. Fampridin ima ozek terapevtski indeks. Absolutna biološka razpoložljivost tablet s podaljšanim sproščanjem s fampridinom ni bila ocenjena, njegova relativna biološka razpoložljivost (v primerjavi z vodno peroralno raztopino) pa je 95 %. Tablete s podaljšanim sproščanjem s fampridinom imajo zakasnjeno absorpcijo fampridina, kar se kaže v počasnejšem naraščanju do nižje najvišje koncentracije, kar pa nima učinka na obseg absorpcije.

Pri jemanju tablet s fampridinom s hrano je zmanjšanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) fampridina približno 2–7 % (10 mg odmerka). Ne pričakuje se, da bi majhno zmanjšanje AUC zmanjšalo terapevtsko učinkovitost. Vendar pa se C_{max} poveča za 15–23 %. Ker obstaja jasno razmerje med C_{max} in neželenimi učinki, odvisnimi od odmerka, se priporoča jemanje fampridina brez hrane (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Fampridin je v maščobi topna učinkovina, ki hitro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Fampridin se večinoma ne veže na plazemske beljakovine (frakcija vezane oblike v človeški plazmi niha med 3–7 %). Porazdelitveni volumen fampridina je približno 2,6 l/kg. Fampridin ni substrat za P-glikoprotein.

Biotransformacija

Fampridin se pri ljudeh presnavlja z oksidacijo do 3-hidroksi-4-aminopiridina in se nato konjugira do 3-hidroksi-4-aminopiridin sulfata. *In vitro* niso ugotovili farmakološke aktivnosti presnovkov fampridina na izbrane kalijeve kanalčke.

Kaže, da je katalizator 3-hidroksilacije fampridina v 3-hidroksi-4-aminopiridin v mikrosomih človeških jeter citokrom P450 2E1 (CYP2E1).

Dokazali so, da fampridin neposredno zavira CYP2E1 pri 30 µM (približno 12 % zaviranje), kar je približno 100-kratna povprečna koncentracija fampridina v plazmi, izmerjena za 10 mg tablete.

Zdravljenje gojenih humanih hepatocitov s fampridinom je imelo majhen ali ničelni učinek na indukcijo aktivnosti encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ali CYP3A4/5.

Izločanje

Fampridin se v glavnem izloča skozi ledvice, približno 90 % odmerka se pojavi v urinu v obliki nespremenjene učinkovine v roku 24 ur. Ledvični očistek (CLR 370 ml/min) je znatno višji kot stopnja glomerularne filtracije zaradi kombinirane glomerularne filtracije in aktivnega izločanja prek ledvičnega transporterja OCT2. Izločanje z blatom predstavlja manj kot 1 % danega odmerka.

Za fampridin je značilna linearna (z odmerkom sorazmerna) farmakokinetika s končno razpolovno dobo izločanja približno 6 ur. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in, v manjšem obsegu, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC), narašča sorazmerno z odmerkom. Ni dokazov o klinično pomembnem kopičenju fampridina pri jemanju v priporočenih odmerkih pri bolnikih z neokvarjenim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic se učinkovina kopiči sorazmerno s stopnjo okvare.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Fampridin se izloča predvsem skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Ker je znano, da očistek kreatinina s starostjo upada, je pri starejših bolnikih priporočljivo spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Podatki niso na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Fampridin se izloča predvsem skozi ledvice v obliki nespremenjene učinkovine, zato je treba pri bolnikih, kjer obstaja možnost okvarjenega delovanja ledvic, preveriti ledvično funkcijo. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic je možno pričakovati približno 1,7- do 1,9-kratno koncentracijo fampridina v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Fampridin se ne sme dajati bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Fampridin so preučili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih s peroralnim dajanjem pri več živalskih vrstah.

Neželeni učinki pri peroralni uporabi fampridina so se pokazali hitro, običajno v prvih 2 urah po prejetem odmerku. Klinični znaki, ki so se pokazali po velikih posameznih odmerkih ali po

ponavljajočih se manjših odmerkih, so si bili pri vseh preučevanih živalskih vrstah podobni in so vključevali tremorje, konvulzije, ataksijo, dispnejo, razširjene zenice, prostracijo, abnormalno vokalizacijo, hitrejše dihanje in povečano slinjenje. Opazili so tudi nenormalnosti v hoji in pretirano vzdražljivost. Ti klinični znaki niso bili nepričakovani in predstavljajo pretirano farmakološko delovanje fampridina. Poleg tega so pri podganah opazili tudi posamezne primere fatalne obstrukcije urinarnega trakta. Klinični pomen teh izsledkov je treba še pojasniti, toda vzročnega razmerja z zdravljenjem s fampridinom ni mogoče izključiti.

V študijah toksičnosti za razmnoževanje pri podganah in kuncih so opazili zmanjšanje telesne mase in manjšo viabilnost zarodkov in potomcev pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. Vendar pa niso opazili večjega tveganja za malformacije ali neželene učinke na plodnost.

V nizu raziskav *in vitro* in *in vivo* fampridin ni pokazal mutagenega, klastogenega ali karcinogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

kalcijev hidrofosfat dihidrat
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni brezvodni
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originali ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/PVC/PVDC-aluminijasti pretisni omoti in deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki.
OPA/Al/PE-aluminijev pretisni omot in deljivi pretisni omot s posameznimi odmerki s sušilnim sredstvom, kalcijev oksid.

Velikost pakiranj:

Pretisni omot po 28 in 56 tablet in deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki po 28 x 1 in 56 x 1 tableto.

Skupno pakiranje po 196 tablet (2 pakiranja po 98 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03040/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.7.2021
Datum zadnjega podaljšanja: 24.08.2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.03.2026