

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fampridín Teva 10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 10 mg fampridínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s označením R10 na jednej strane. Druhá strana je bez označenia.

Rozmer: približne 8 x 13 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Fampridín Teva je indikovaný na zlepšenie chôdze dospelých pacientov s roztrúsenou sklerózou spojenou s poruchami chôdze (EDSS 4-7).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Fampridínom Teva je len na lekársky predpis a má prebiehať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s liečbou roztrúsenej sklerózy.

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 10 mg tableta dvakrát denne s odstupom 12 hodín (jedna tableta ráno a jedna tableta večer). Fampridín Teva sa nemá podávať častejšie alebo vo vyšších dávkach, ako je odporúčané (pozri časť 4.4). Tablety sa majú užívať nalačno (pozri časť 5.2).

##### Začatie a vyhodnotenie liečby Fampridínom Teva

- Na začiatku liečby sa má liek predpísať na dva až štyri týždne, keďže zvyčajne počas dvoch až štyroch týždňov od začatia liečby Fampridínom Teva sa má zhodnotiť prínos liečby.
- Zlepšenie po dvoch až štyroch týždňoch sa odporúča vyhodnotiť testom schopnosti chôdze, napr. meraním času pri chôdzi približne na 7,5 m (Timed 25 Foot Walk (T25FW)) alebo pomocou dvanásťzložkového dotazníka schopnosti chôdze pri roztrúsenej skleróze (*Multiple Sclerosis Walking Scale* – skóre MSWS-12). Ak nedôjde k zlepšeniu chôdze, liečba Fampridínom Teva sa má ukončiť
- Liečba Fampridínom Teva sa má ukončiť, ak pacient nezaznamenal prínos liečby.

##### Opätovné vyhodnotenie liečby Fampridínom Teva

Pri zaznamenaní zhoršenia chôdze má lekár zvážiť prerušenie liečby, aby opätovne zhodnotil prínos liečby fampridínom (pozri vyššie). Pre opätovné hodnotenie liečby je potrebné ukončiť liečbu Fampridínom Teva a vykonať test schopnosti chôdze. Ak sa u pacienta neprejavuje ďalšie zlepšenie chôdze, liečba Fampridínom Teva sa má ukončiť.

#### Vynechaná dávka

Predpísaný režim užívania lieku sa má vždy dodržať. Ak dôjde k vynechaniu dávky, nasledujúca dávka lieku sa nemá zdvojnásobiť.

#### Staršie osoby

Pred začatím liečby fampridínom je potrebné u starších osôb skontrolovať funkciu obličiek. U starších pacientov sa odporúča sledovať funkciu obličiek, aby sa zistila akákoľvek porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Fampridín je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fampridínu u detí a dospelých vo veku od 0 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Fampridín Teva je na perorálne použitie.

Tableta sa musí prehltnúť celá. Nesmie sa deliť, drviť, rozpúšťať, cmúľať ani hrýzť.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežná liečba s inými liekmi obsahujúcimi fampridín (4-aminopyridín).

Pacienti s epileptickými záchvatmi v anamnéze alebo s pretrvávajúcimi epileptickými záchvatmi.

Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min).

Súbežné užívanie fampridínu s liekmi, ktoré sú inhibítormi organických prenášačov kationov 2 (OCT2), napr. cimetidín.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Riziko epileptických záchvatov

Liečba fampridínom zvyšuje riziko epileptických záchvatov (pozri časť 4.8).

Fampridín sa má podávať opatrne, ak sú prítomné akékoľvek faktory znižujúce záchvatový prah.

Ak sa u pacienta počas liečby vyskytne epileptický záchvat, liečba fampridínom sa má ukončiť.

#### Porucha funkcie obličiek

Fampridín sa primárne vylučuje nezmenený obličkami. U pacientov s poruchou funkcie obličiek dochádza k vyšším koncentráciám liečiva v plazme, čo je spojené s vyšším výskytom nežiaducich reakcií, predovšetkým neurologických. U všetkých pacientov (a predovšetkým u starších osôb u ktorých môže byť znížená funkcia obličiek) sa odporúča pred liečbou skontrolovať funkciu obličiek a počas liečby ju pravidelne sledovať. Klírens kreatinínu možno určiť pomocou Cockroftovho-Gaultovho vzorca.

Vyžaduje sa opatrnosť, ak je fampridín predpísaný pacientom so stredne závažnou poruchou obličiek alebo pacientom užívajúcim súbežne iné lieky, ktoré sú substrátmi OCT2, napríklad karvedilol, propanolol a metformín.

#### Reakcie precitlivenosti

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažných reakcií precitlivenosti (vrátane anafylaktických reakcií), väčšina z nich sa vyskytla v prvom týždni liečby. Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom s predchádzajúcim výskytom alergických reakcií. Ak sa vyskytne anafylaktická alebo iná závažná alergická reakcia, podávanie Fampridínu Teva sa má ukončiť a už nemá byť obnovené.

#### Ďalšie upozornenia a opatrenia

Fampridín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchami srdcového rytmu a poruchami sinoatriálneho alebo atrioventrikulárneho prevodu (tieto poruchy sa prejavujú pri predávkovaní). K dispozícii je iba obmedzené množstvo informácií o bezpečnosti u týchto pacientov.

Zvýšený výskyt závrátov a porúch rovnováhy pozorovaný pri liečbe fampridínom môže viesť k väčšiemu riziku pádu. Preto majú pacienti používať pri chôdzi podľa potreby oporné pomôcky.

V klinických štúdiách bol pozorovaný nízky počet bielych krviniek u 2,1 % pacientov užívajúcich fampridín oproti 1,9 % pacientov užívajúcich placebo. Počas klinických štúdií boli pozorované infekcie (pozri časť 4.8) a nie je možné vylúčiť zvýšený výskyt infekcií a zhoršenie imunitnej odpovede.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Súbežná liečba s inými liekmi s obsahom fampridínu (4-aminopyridín) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Fampridín je vylučovaný prevažne obličkami, pričom aktívna renálna sekréciou predstavuje približne 60 % (pozri časť 5.2). Aktívnu sekréciu fampridínu zabezpečuje transportný systém OCT2. Súbežné podávanie fampridínu s liekmi, ktoré inhibujú OCT2, napríklad cimetidín je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) a súbežné podávanie fampridínu s liekmi, ktoré sú substrátmi OCT2, napríklad karvedilol, propanolol a metformín si vyžaduje zvýšenú opatrnosť (pozri časť 4.4.)

Interferón: fampridín bol podávaný súbežne s interferénom beta, pričom neboli pozorované žiadne farmakokinetické liekové interakcie.

Baklofén: fampridín bol podávaný súbežne s baklofénom, pričom neboli pozorované žiadne farmakokinetické liekové interakcie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití fampridínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je lepšie neužívať fampridín počas gravidity.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa fampridín vylučuje do materského mlieka ľudí alebo mlieka zvierat. Neodporúča sa užívať fampridín počas dojčenia.

#### Fertilita

V štúdiách na zvieratách neboli pozorované účinky na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Fampridín má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože fampridín môže spôsobovať závraty.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Bezpečnosť fampridínu bola hodnotená v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách, v dlhodobých otvorených štúdiách a po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú prevažne neurologické a zahŕňajú záchvaty, nespavosť, úzkosť, poruchu rovnováhy, závraty, parestéziu, tremor, bolesť hlavy a asténiu. Zodpovedá to farmakologickej aktivite fampridínu. Najčastejšie sa vyskytujúca nežiaduca reakcia zistená v placebom kontrolovaných skúšaní u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorí dostávali fampridín v odporúčaných dávkach bola infekcia močových ciest (u približne 12 % pacientov).

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov).

V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	infekcia močových ciest <sup>1</sup>	veľmi časté
	chrípka <sup>1</sup>	časté
	nazofaryngitída <sup>1</sup>	časté
	vírusová infekcia <sup>1</sup>	časté
Poruchy imunitného systému	anafylaxia	menej časté
	angioedém	menej časté
	precitlivenosť	menej časté
Psychické poruchy	nespavosť	časté
	úzkosť	časté
Poruchy nervového systému	závrat	časté
	bolesť hlavy	časté
	porucha rovnováhy	časté
	vertigo	časté
	parestézia	časté
	tremor	časté
	záchvaty <sup>3</sup>	menej časté
	vzplanutie neuralgie trigeminus	menej časté

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	časté
	tachykardia	menej časté
Poruchy ciev	hypotenzia <sup>2</sup>	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dýchavičnosť	časté
	bolesť hltana a hrtana	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	časté
	vracanie	časté
	zápcha	časté
	dyspepsia	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	menej časté
	urtikária	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté
	nepríjemný pocit na hrudi <sup>2</sup>	menej časté

<sup>1</sup> pozri časť 4.4

<sup>2</sup> tieto príznaky boli pozorované v súvislosti s precitlivosťou

<sup>3</sup> pozri časti 4.3 a 4.4

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Precitlivosť*

Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivosti (vrátane anafylaxie), ktoré boli sprevádzané jedným alebo viacerými z nasledujúcich príznakov: dýchavičnosť, nepríjemný pocit na hrudi, hypotenzia, angioedém, vyrážka a urtikária. Ďalšie informácie o reakciách precitlivosti sú uvedené v častiach 4.3 a 4.4.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Akútne príznaky predávkovania fampridínom zodpovedali príznakom excitácie centrálnej nervovej sústavy vrátane zmätenosti, chvenia, diaforézy, kŕčov a amnézie.

K nežiaducim účinkom centrálnej nervovej sústavy spôsobených vysokými dávkami 4-aminopyridínu patria závrat, zmätenosť, záchvaty, epileptický stav, mimovoľné a choreoatetoidné pohyby. Iné nežiaduce účinky vyvolané vysokou dávkou zahŕňajú srdcové arytmie (napríklad supraventrikulárnu tachykardiu a bradykardiu) a ventrikulárnu tachykardiu v dôsledku potenciálne predĺženého QT intervalu. Boli tiež hlásené prípady hypertenzie.

#### Liečba

Pacientom, ktorí sa predávkovali má byť poskytnutá podporná liečba. Opakované záchvaty sa majú liečiť benzodiazepínom, fenytoínom alebo sa má použiť iná vhodná akútna liečba záchvatov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC: N07XX07

### Farmakodynamické účinky

Fampridín je blokátor draslíkového kanála. Blokovaním draslíkového kanála fampridín redukuje zvodový iónový prúd cez tieto kanály, predlžuje tak repolarizáciu, a tým podporuje vznik akčného potenciálu v axónoch zbavených myelínu, a neurologickú funkciu. Predpokladá sa, že podporovaním vzniku akčného potenciálu umožňuje viacerým impulzom prechod do centrálného nervového systému.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané tri konfirmačné randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie fázy III (MS-F203, MS-F204 a 218MS305). Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu bol nezávislý od súbežnej imunomodulačnej liečby (zahrňujúcej interferóny, glatirameracetát, fingolimod a natalizumab). Dávka fampridínu bola 10 mg dvakrát denne.

#### Štúdie MS-F203 a MS-F204

Primárnym cieľovým parametrom v štúdiách MS-F203 a MS-F204 bola rýchlosť chôdze pacienta odpovedajúceho na liečbu meraná časom potrebným na prejdeie vzdialenosti približne 7,5 m (T25FW). Pacient odpovedajúci na liečbu bol definovaný ako pacient, ktorý bol schopný rýchlejšej chôdze počas najmenej troch zo štyroch možných návštev v priebehu dvojito zaslepanej periódy v porovnaní s maximálnou hodnotou dosiahnutou v piatich návštevách mimo liečby.

Významne vyšší podiel pacientov, ktorí boli liečení fampridínom, boli pacienti reagujúci na liečbu v porovnaní s pacientmi na placebe (MS-F203: 34,8 % vs. 8,3 %,  $p < 0,001$ ; MS-F204: 42,9 % vs. 9,3 %,  $p < 0,001$ ).

U pacientov, ktorí reagovali na liečbu fampridínom, sa zvýšila rýchlosť chôdze v priemere o 26,3 % oproti 5,3 % v skupine na placebe ( $p < 0,001$ ) (MS-F203) a 25,3 % vs. 7,8 % ( $p < 0,001$ ) (MS-F204). K zlepšeniu došlo krátko (v priebehu týždňov) od začatia liečby fampridínom.

Bolo pozorované štatisticky a klinicky významné zlepšenie chôdze, merané pomocou 12-zložkového dotazníka schopnosti chôdze pre roztrúsenú sklerózu.

**Tabuľka 1: Štúdie MS-F203 a MS-F204**

ŠTÚDIA*	MS-F203		MS-F204	
	placebo	fampridín 10 mg dvakrát denne	placebo	fampridín 10 mg dvakrát denne
Počet osôb	72	224	118	119
<b>Stabilné zlepšenie</b>	<b>8,3 %</b>	<b>34,8 %</b>	<b>9,3 %</b>	<b>42,9 %</b>
Rozdiel		<b>26,5 %</b>		<b>33,5 %</b>
IS <sub>95%</sub>		17,6 %, 35,4 %		23,2 %, 43,9 %
p-hodnota		< 0,001		< 0,001
<b>≥20 % zlepšenie</b>	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Rozdiel		20,6 %		19,2 %
IS <sub>95%</sub>		11,1 %;30,1 %		8,5 %;29,9 %
p-hodnota		< 0,001		< 0,001

Rýchlosť chôdze stopy/sekundy	Stopy za sekundu	Stopy za sekundu	Stopy za sekundu	Stopy za sekundu
Východisková hodnota	2,04	2,02	2,21	2,12
Cieľová hodnota	2,15	2,32	2,39	2,43
Zmena	0,11	0,30	0,18	0,31
Rozdiel		0,19		0,12
p-hodnota		0,010		0,038
Priemerná zmena v %	5,24	13,88	7,74	14,36
Rozdiel		8,65		6,62
p-hodnota		<0,001		0,007
Skóre MSWS-12 (priem, sem)				
Východisková hodnota	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Priemerná zmena	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Rozdiel		2,83		3,65
p-hodnota		0,084		0,021
LEMMT (priem, sem) (test svalovej sily dolných končatín)				
Východisková hodnota	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Priemerná zmena	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Rozdiel		0,08		0,05
p-hodnota		0,003		0,106
Skóre podľa Ashwortha (test svalovej spasticity)				
Východisková hodnota	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Priemerná zmena	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Rozdiel		0,10		0,10
p-hodnota		0,021		0,015

### Štúdia 218MS305

Štúdia 218MS305 sa uskutočnila na 636 pacientoch s roztrúsenou sklerózou a nespôsobilosťou chôdze. Dvojito zaslepená liečba trvala 24 týždňov s 2 týždňami sledovania po liečbe. Primárnym cieľovým parametrom bolo zlepšenie schopnosti chôdze merané ako podiel pacientov dosahujúcich priemerné zlepšenie  $\geq 8$  bodov oproti východiskovej hodnote skóre MSWS-12 po dobu 24 týždňov. V tejto štúdii bol štatisticky významný rozdiel v liečbe, s väčším podielom pacientov liečených fampridínom vykazujúcich zlepšenie chôdze v porovnaní s pacientmi kontrolovanými placebom (relatívne riziko 1,38 (95 % IS: [1,06; 1,70])). Zlepšenia sa zvyčajne prejavili v priebehu 2 až 4 týždňov od začiatku liečby a vymizli v priebehu 2 týždňov po ukončení liečby.

Pacienti liečení fampridínom taktiež vykazovali štatisticky významné zlepšenie v teste rýchlosti postavenia sa a chôdze (*Timed Up and Go* – TUG), meranie statickej a dynamickej rovnováhy a fyzickej mobility. V tomto sekundárnom parametri dosiahol väčší podiel pacientov liečených fampridínom priemerné zlepšenie  $\geq 15\%$  oproti východiskovej hodnote rýchlosti TUG po dobu 24 týždňov v porovnaní s placebom. Rozdiel podľa Bergovej balančnej škály (*Berg Balance Scale*, BBS; meranie statickej rovnováhy) nebol štatisticky významný.

Pacienti liečení fampridínom navyše vykazovali štatisticky významné priemerné zlepšenie fyzického skóre podľa škály Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (rozdiel podľa LSM -3,31,  $p < 0,001$ ).

### Tabuľka 2: Štúdia 218MS305

Po dobu 24 týždňov	Placebo N = 318*	Fampridín 10 mg dvakrát denne N = 315*	Rozdiel (95 % IS) p - hodnota
Podiel pacientov s priemerným zlepšením $\geq 8$ bodov oproti východiskovej hodnote skóre MSWS-12	34 %	43 %	rozdiel rizík: 10,4 % (3 %; 17,8 %) 0,006
<b>Skóre MSWS-12</b> Východisková hodnota Zlepšenie oproti východiskovej hodnote	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001
<b>TUG</b> Podiel pacientov s priemerným zlepšením o $\geq 15$ % v rýchlosti TUG	35 %	43 %	rozdiel rizík: 9,2 % (0,9 %; 17,5 %) 0,03
<b>TUG</b> Východisková hodnota Zlepšenie oproti východiskovej hodnote	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
<b>Fyzické skóre MSIS-29</b> Východisková hodnota Zlepšenie oproti východiskovej hodnote	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13; -1,50) <0,001
<b>Skóre BBS</b> Východisková hodnota Zlepšenie oproti východiskovej hodnote	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

\*Populácia so zámerom liečby = 633; LSM = metóda najmenších štvorcov

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim fampridín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie liečenej na roztrúsenú sklerózu spojenú s poruchami chôdze (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Perorálne podaný fampridín sa rýchlo kompletne absorbuje zo zažívacieho traktu. Fampridín má úzky terapeutický index. Absolútna biologická dostupnosť tabliet obsahujúcich fampridín s predĺženým uvoľňovaním nebola hodnotená, ale relatívna biologická dostupnosť (v porovnaní s vodným perorálnym roztokom) je 95 %. Tablety obsahujúce fampridín s predĺženým uvoľňovaním vykazujú oneskorenú absorpciu fampridínu prejavujúcu sa pomalším zvyšovaním plazmatickej koncentrácie a nižšou hodnotou maximálnej koncentrácie bez účinku na rozsah absorpcie.

Keď sa tablety fampridínu užívajú s jedlom, zmenší sa plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie ( $AUC_{0-\infty}$ ) fampridínu približne o 2 – 7 % (10 mg dávka). Nepredpokladá sa, že by toto malé zmenšenie AUC spôsobilo zníženie terapeutickú účinnosti.  $C_{max}$  sa však zvýši o 15 – 23 %. Keďže existuje priama súvislosť medzi  $C_{max}$  a nežiaducimi účinkami súvisiacimi s dávkou, odporúča sa podávať fampridín nalačno (pozri časť 4.2).

### Distribúcia



Fampridín je v tukoch rozpustný liek, ktorý ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru. Väčšina fampridínu nie je naviazaná na plazmatické proteíny (viazaná zložka sa pohybuje medzi 3 – 7 % v ľudskej plazme). Objemová distribúcia fampridínu je približne 2,6 l/kg. Fampridín nie je substrátom P-glykoproteínu.

### Biotransformácia

U ľudí je fampridín metabolizovaný oxidáciou na 3-hydroxy-4-aminopyridín a ďalej neutralizovaný na 3-hydroxy-4-aminopyridín-sulfát. U metabolitov fampridínu nebola voči vybraným draslíkovým kanálom pozorovaná žiadna *in vitro* farmakologická aktivita.

Zdá sa, že hydroxyláciu fampridínu v polohe 3 na 3-hydroxy-4-aminopyridín mikrozómami ľudskej pečene katalyzuje cytochróm P450 2E1 (CYP2E1).

Bola dokázaná priama inhibícia CYP2E1 fampridínom pri koncentrácii 30 µmol (približne 12 % inhibícia), čo je asi 100-násobok priemernej plazmatickej koncentrácie fampridínu, meranej po podaní 10 mg tablety. Pôsobenie fampridínu na kultivované ľudské hepatocyty nemalo žiadny alebo len malý účinok na indukciu enzymatickej aktivity CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 alebo CYP3A4/5.

### Eliminácia

Hlavnou vylučovacou cestou fampridínu z tela je vylučovanie obličkami, pričom asi 90 % dávky bolo získaných z moču vo forme pôvodného liečiva do 24 hodín. Renálny klírens (CLR 370 ml/min) je podstatne vyšší ako rýchlosť glomerulárnej filtrácie vďaka kombinovanej glomerulárnej filtrácii a aktívnemu vylučovaniu prostredníctvom renálneho transportéra OCT2. Vylučovanie stolicou predstavuje menej ako 1 % podanej dávky.

Fampridín je charakterizovaný lineárnou (od dávky závislou) farmakokinetikou s polčasom terminálnej eliminácie približne 6 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) a v menšej miere aj plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) stúpajú úmerne s dávkou. Neexistujú žiadne dôkazy o klinicky relevantnej akumulácii fampridínu podávaného v odporúčaných dávkach pacientom s plne funkčnými obličkami. U pacientov s poruchou funkcie obličiek dochádza k akumulácii úmernej stupňu zníženia funkcie obličiek.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Staršie osoby

Fampridín je primárne vylučovaný nezmenený obličkami a pri známom s vekom klesajúcim klírensom kreatinínu sa u starších pacientov odporúča sledovať funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

#### Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Fampridín je primárne eliminovaný obličkami ako nezmenené liečivo, a preto u pacientov so zníženou funkciou obličiek je nutné ju kontrolovať. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek možno očakávať 1,7- až 1,9-krát vyššie koncentrácie fampridínu v porovnaní s pacientmi s plne funkčnými obličkami. Fampridín sa nesmie podávať pacientom so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxicita pri opakovanom perorálnom podávaní bola študovaná na niekoľkých druhoch zvierat.

Nežiaduce účinky perorálne podaného fampridínu nastupujú rýchlo, najčastejšie v prvých 2 hodinách po užití dávky. Klinické príznaky po podaní jednej veľkej dávky alebo opakovaných nižších dávok boli u všetkých druhov podobné a zahrnovali tremor, kŕče, ataxiu, dyspnoe, dilatované zrenice, vyčerpanie, abnormálnu vokalizáciu, zrýchlené dýchanie a nadmerné slinenie. Boli pozorované aj zmeny chôdze a nadmerná vzrušivosť. Tieto klinické príznaky nie sú neočakávané a predstavujú účinky nadmernej farmakologickej aktivity fampridínu. Okrem toho boli u potkanov pozorované jednotlivé smrteľné prípady obštrukcie močových ciest. Klinickú závažnosť týchto nálezov bude treba ešte objasniť, ale kauzálnu súvislosť s liečbou fampridínom nemožno vylúčiť.

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch bola pri dávkach toxických pre matku pozorovaná znížená hmotnosť a životaschopnosť plodov a mláďat. Nebolo však pozorované žiadne zvýšené riziko malformácií alebo nežiaducich účinkov na plodnosť.

V sérii *in vitro* a *in vivo* štúdií fampridín nepreukázal žiadny potenciál pre mutagenitu, klastogenitu či kancerogenitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
hypromelóza  
koloidný, bezvodý oxid kremičitý  
stearát horečnatý

#### Filmový obal tablety:

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

AL/PVC/PVDC-hliníkové blistre a blistre s jednotlivými dávkami.  
OPA/AL/PE-hliníkové blistre a blistre s jednotlivými dávkami s oxidom vápenatým ako vysúšadlom.

Veľkosť balení:

Blistre po 28 a 56 tabliet a blistre umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky po 28x1 a 56x1 tabliet.  
Multibalenie obsahuje 196 (2 balenia po 98) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Teslova 26  
821 02 Bratislava  
Slovenská republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0237/21-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PRELŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023