

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fampridine Sandoz 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 sivobiele filmom obalené oválne tablety veľkosti približne 13 mm x 8 mm, na ktorých je na jednej strane vyrazené „L10“ a na druhej strane sú hladké.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Fampridine Sandoz 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 je možná 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 sa nemá podávať častejšie alebo vo vyšších dávkach, ako je odporúčané (pozri časť 4.4). Tablety sa majú užívať nalačno (pozri časť 5.2).

##### *Vynechaná dávka*

Predpísaný režim dávkovania lieku sa má vždy dodržať. Pri vynechaní dávky sa nemá užiť dvojnásobná dávka.

##### Začatie a vyhodnotenie liečby Fampridinom Sandoz

- Na začiatku liečby sa má liek predpísať na dva až štyri týždne, keďže zvyčajne počas dvoch až štyroch týždňov od začatia liečby Fampridinom Sandoz 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 výsledok testu nepreukáže zlepšenie chôdze, liečba sa má ukončiť.
- Liečba týmto liekom sa má ukončiť, ak sa u pacienta nezaznamenal prínos liečby.

### Opätovné vyhodnotenie liečby Fampridinom Sandoz

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

### Osobitné populácie

#### *Staršie osoby*

Pred začatím liečby týmto liekom sa má u starších osôb skontrolovať funkcia obličiek. U starších osôb 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 až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### *Pediatrická populácia*

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

### Spôsob podávania

Fampridine Sandoz je na perorálne použitie.

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

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Súbežné užívanie s inými liekmi obsahujúcimi fampridín (4-aminopyridín).

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

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

Súbežné podávanie Fampridine Sandoz s liekmi, ktoré sú inhibítormi prenášačov organických kationov 2 (OCT2), napr. cimetidín.

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

### Riziko epileptických záchvatov

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

Pri podávaní tohto lieku je potrebné zvýšiť opatrnosť, ak sú prítomné akékoľvek faktory znižujúce záchvatový prah.

Ak sa u liečených pacientov vyskytne epileptický záchvat, užívanie fampridínu sa má ukončiť.

### Porucha funkcie obličiek

Fampridín sa primárne vylučuje obličkami v nezmenenej forme. 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 s prípadnou poruchou funkcie obličiek) sa odporúča pred liečbou skontrolovať funkciu obličiek a počas liečby ju pravidelne sledovať. Klírens kreatinínu možno určiť pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

Vyžaduje sa opatrnosť, ak je Fampridín Sandoz predpísaný pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek alebo pacientom užívajúcim lieky, ktoré sú substrátmi pre OCT2, napríklad karvedilol, propranolol a metformín.

### Reakcie precitlivenosti

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažnej 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, liečba týmto liekom sa má ukončiť a už sa nemá obnoviť.

### Ďalšie upozornenia a opatrenia

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

Zvýšený výskyt závratov 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 sa zaznamenal nízky počet bielych krviniek u 2,1 % pacientov užívajúcich fampridín oproti 1,9 % pacientov na placebe. Počas klinických štúdií sa zaznamenali 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 inými liekmi s obsahom fampridínu (4-aminopyridín) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Fampridín je vylučovaný prevažne obličkami, pričom aktívna renálna sekrécia predstavuje približne 60 % (pozri časť 5.2). Aktívnu sekréciu fampridínu zabezpečuje transportný systém OCT2. Preto je kontraindikované súbežné podávanie fampridínu s liečivami, ktoré inhibujú OCT2, napríklad cimetidínu (pozri časť 4.3), a zvýšenú opatrnosť si vyžaduje súbežné podávanie fampridínu s liekmi, ktoré sú substrátmi OCT2, napr. karvedilol, propranolol a metformín (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 iba obmedzené množstvo údajov o použití fampridínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu fampridínu počas gravidity.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa fampridín vylučuje do ľudského mlieka či mlieka u zvierat. Neodporúča sa podávať Fampridine Sandoz v období dojčenia.

### Fertilita

V štúdiách na zvieratách neboli pozorované účinky na fertilitu.

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

Fampridine Sandoz má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

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

Nežiaduce účinky sú prevažne neurologické a zahŕňajú epileptické záchvaty, nespavosť, stavy úzkosti, poruchy rovnováhy, závraty, parestéziu, tremor, bolesť hlavy a asténiu. Zodpovedá to farmakologickej aktivite fampridínu. Infekcie močových ciest boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky zistené v placebom kontrolovaných klinických štúdiách na pacientoch s roztrúsenou sklerózou, ktorým bol podávaný fampridín v odporúčaných dávkach (u približne 12 % pacientov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky 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 (z dostupných údajov sa nedajú stanoviť).

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

**Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA (TOS)</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest <sup>1</sup> Chrípka <sup>1</sup> Nazofaryngitída <sup>1</sup> Vírusová infekcia <sup>1</sup>	Veľmi časté Časté Časté Časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia Angioedém Precitlivosť	Menej časté Menej časté Menej časté
Psychické poruchy	Nespavosť Stavy úzkosti	Časté Časté

Poruchy nervového systému	Závraty Bolesť hlavy Poruchy rovnováhy Vertigo Parestézia Tremor Epileptický záchvat <sup>2</sup> Neuralgia trigeminu <sup>3</sup>	Časté Časté Časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie Tachykardia	Časté Menej časté
Poruchy ciev	Hypotenzia <sup>4</sup>	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dýchavičnosť Bolesť hltana a hrtana	Časté Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie Zápcha Dyspepsia	Časté Časté Časté Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Urtikária	Menej časté Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia Diskomfort v oblasti hrudníka <sup>4</sup>	Časté Menej časté

<sup>1</sup> Pozri časť 4.4.

<sup>2</sup> Pozri časti 4.3 a 4.4.

<sup>3</sup> Zahŕňa symptómy *de novo* aj zhoršenie existujúcej neuralgie trigeminu.

<sup>4</sup> Tieto symptómy boli pozorované v súvislosti s precitlivosťou.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Precitlivosť*

Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaxie), ktoré boli sprevádzané jedným alebo viacerými nasledujúcimi príznakmi: dýchavičnosť, diskomfort v oblasti hrudníka, hypotenzia, angioedém, vyrážka a urtikária. Ďalšie informácie o reakciách z precitlivosti sú 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 Prilohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Akútne príznaky predávkovania fampridínom zodpovedajú príznakom excitácie centrálnej nervovej sústavy vrátane zmätenosti, roztrasenosti, diaforézy, záchvatu a amnézie.

K nežiaducim reakciám na centrálnu nervovú sústavu spôsobeným vysokými dávkami 4-aminopyridínu patria závraty, zmätenosť, epileptické záchvaty, *status epilepticus*, 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 hlásené aj prípady hypertenzie.

### Postup pri predávkovaní

Predávkovaní pacienti majú dostávať podpornú starostlivosť. Pri opakovaných epileptických záchvatoch treba podávať benzodiazepín, fenytoín alebo použiť inú vhodnú protizáchvatovú terapiu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné lieky na nervový systém, ATC kód: N07XX07.

#### Farmakodynamické účinky

Fampridine Sandoz 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 tým neurologickú funkciu. Pravdepodobne podporovaním vzniku akčného potenciálu umožňuje viacerým impulzom prechod do centrálného nervového systému.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

#### *Štúdie MS-F203 a MS-F204*

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

Významne vyšší podiel pacientov, ktorí boli liečení fampridínom, boli pacientmi reagujúcimi 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 fampridín, 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 rýchlo (v priebehu týždňov) po začatí liečby.

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

**Tabuľka 2: 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 IS <sub>95%</sub>		26,5 % 17,6 %, 35,4 %		33,5 % 23,2 %, 43,9 %

p-hodnota		< 0,001		< 0,001
<b>≥ 20 % zlepšenie</b>	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
<b>Rozdiel</b>		20,6 %		19,2 %
<b>IS<sub>95%</sub></b>		11,1 %, 30,1 %		8,5 %, 29,9 %
<b>p-hodnota</b>		< 0,001		< 0,001
Rýchlosť chôdze stopy/sekundy	Stopy/sek.	Stopy/sek.	Stopy/sek.	Stopy/sek.
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
Hodnotenie 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 ukazovateľom 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 schopnosti 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 cieľovom ukazovateli dosiahol väčší podiel pacientov liečených fampridínom priemerné zlepšenie  $\geq 15$  % oproti východiskovej hodnote rýchlosti TUG počas doby 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 placebo (rozdiel podľa LSM -3,31,  $p < 0,001$ ).

**Tabuľka 3: 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 $\geq 15$ % 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

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s fampridínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu roztrúsenej sklerózy spojenjej 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 fampridínu ako tablety s predĺženým uvoľňovaním nebola hodnotená, ale relatívna biologická dostupnosť (v porovnaní s vodným perorálnym roztokom) je 95 %. Fampridine Sandoz tablety 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 fampridín ako tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú 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 terapeutической 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 rozpustné liečivo, ktoré ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru. Väčšina fampridínu nie je naviazaná na plazmatické proteíny (viazaná zložka sa pohybuje medzi 3 – 7 % u ľudskej plazmy). 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 konjugovaný na 3-hydroxy-4-aminopyridínsulfát. 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  $\mu\text{mol/l}$  (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 cestou vylučovania fampridínu z tela je vylučovanie obličkami, pričom asi 90 % dávky sa do 24 hodín vylúčilo v moči vo forme nezmeneného liečiva. 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 terminálnym polčasom eliminácie asi 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 poruchy funkcie obličiek.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Staršie osoby*

Fampridín je primárne vylučovaný v nezmenenej forme obličkami a keďže je známe, že s vekom klírens kreatinínu klesá, u starších osôb sa odporúča sledovať funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

### *Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Fampridín je primárne vylučovaný obličkami vo forme nezmeneného liečiva, a preto sa má kontrolovať funkcia obličiek u pacientov, u ktorých môže byť renálna funkcia ohrozená. 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. Fampridine Sandoz 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 fampridínu pri opakovanom perorálnom podávaní bola študovaná na niekoľkých druhoch zvierat. Nežiaduce účinky perorálne podaného fampridínu nastupovali rýchlo, najčastejšie v prvých 2 hodinách po požití dávky. Klinické príznaky po podaní veľkej jednorazovej 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 excitabilita. 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 ešte potrebné objasniť, ale kauzálnu súvislosť s liečbou fampridínom nemožno vylúčiť.

V štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov 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 karcinogenitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

hypromelóza  
celulóza, mikrokryštalická  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
stearát horečnatý

#### Filmotvorná vrstva

hypromelóza  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Tablety sú balené v PA/Al/Coex vrstva (modifikovaný PE, PE + vysúšadlo, PE)//Al blistri v škatuľkách po:

14 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
56 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
196 (2x98) tabliet s predĺženým uvoľňovaním

14 x 1 (blister s jednotlivými dávkami) tableta s predĺženým uvoľňovaním  
28 x 1 (blister s jednotlivými dávkami) tableta s predĺženým uvoľňovaním  
56 x 1 (blister s jednotlivými dávkami) tableta s predĺženým uvoľňovaním  
98 x 1 (blister s jednotlivými dávkami) tableta s predĺženým uvoľňovaním  
196 (2x98x1) (blister s jednotlivými dávkami) tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubľana  
Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

87/0126/24-S

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

Dátum prvej registrácie: 13. júna 2024

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024