

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fampridin Sandoz 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 10 mg fampridinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílá až téměř bílá oválná potahovaná tableta o velikosti 13 x 8 mm s vyraženým „L10“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fampridin Sandoz je indikován ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze [EDSS (škála stupně zdravotního postižení) 4-7].

4.2 Dávkování a způsob podání

Výdej fampridinu je vázán na lékařský předpis a léčba musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s RS (roztroušenou sklerózou).

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 10mg tableta dvakrát denně, užívaná s odstupem 12 hodin (jedna tableta ráno a jedna tableta večer). Fampridin se nemá podávat častěji nebo ve vyšších dávkách, než je doporučeno (viz bod 4.4). Tablety se užívají bez jídla (viz bod 5.2).

Vynechání dávky

Má se vždy dodržovat obvyklý režim dávkování. Pokud dojde k vynechání dávky, nemá se další dávka zdvojnásobovat.

Zahájení a hodnocení léčby přípravkem Fampridin Sandoz

- První preskripce má být omezena na dva až čtyři týdny léčby, neboť klinické přínosy přípravku Fampridin Sandoz obecně mají být zaznamenány do dvou až čtyř týdnů od zahájení jeho užívání.
- Ke zhodnocení zlepšení chůze po dvou až čtyřech týdnech léčby je doporučeno použít test schopnosti chůze (např. *Timed 25 Foot Walk* (T25FW) nebo 12položkové škály hodnocení poruch chůze při onemocnění roztroušenou sklerózou (*Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale*, skóre MSWS-12)). Pokud nedojde ke zlepšení, má být léčba ukončena.
- Pokud pacient necítí zlepšení, má být léčba tímto léčivým přípravkem ukončena.

Přehodnocení léčby přípravkem Fampridin Sandoz

Pokud je pozorováno snížení schopnosti chůze, lékaři mají zvážit přerušení léčby za účelem přehodnocení přínosů fampridinu (viz výše). Přehodnocení má obsahovat vysazení tohoto léčivého přípravku a provedení testu schopnosti chůze. Pokud test prokáže, že fampridin již nepřináší

pacientům žádné zlepšení chůze, léčba má být ukončena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů má být před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem vyšetřena funkce ledvin. U starších osob se za účelem zjištění případné poruchy funkce ledvin doporučuje monitorování renálních funkcí (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <50 ml/min) je fampridin kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutné dávku upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Fampridin Sandoz se podává perorálně.

Tableta se musí spolknout celá. Nesmí se dělit, drtit, rozpouštět, cucat ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současná léčba jinými léčivými přípravky obsahujícími fampridin (4-aminopyridin).

Pacienti s předchozí anamnézou nebo současným výskytem epileptických záchvatů.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <50 ml/min).

Současné užívání přípravku Fampridin Sandoz s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů organických kationtů 2 (OCT2), například s cimetidinem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko epileptických záchvatů

Léčba fampridinem zvyšuje riziko epileptických záchvatů (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek musí být podáván s opatrností v přítomnosti jakýchkoliv faktorů, které mohou snižovat záchvatový práh.

Léčba fampridinem musí být ukončena u pacientů, u kterých se během léčby vyskytne epileptický záchvat.

Porucha funkce ledvin

Fampridin je primárně vylučován ledvinami v nezměněné formě. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají vyšší plazmatické koncentrace, které jsou spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků, zvláště neurologických. Vyšetření funkce ledvin před léčbou a její pravidelné monitorování během léčby se doporučuje u všech pacientů (zvláště u starších osob, u nichž může být snížena funkce ledvin). Clearance kreatininu může být odhadnuta pomocí Cockcroftova-Gaultova vzorce.

Opatrnosti je třeba, pokud je přípravek Fampridin Sandoz předepsán pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin nebo pacientům, kteří užívají léčivé přípravky, které jsou substráty OCT2, jako je například karvedilol, propranolol a metformin.

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické

reakce), přičemž většina těchto případů nastala během prvního týdne léčby. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s alergickými reakcemi v anamnéze. Pokud dojde k anafylaktické či jiné závažné alergické reakci, je nutno léčbu tímto přípravkem ukončit a již znovu nezahajovat.

Další upozornění a opatření

Fampridin musí být podáván s opatrností pacientům s kardiovaskulárními příznaky poruch srdečního rytmu, poruch sinoatriálního a atrioventrikulárního převodu (tyto účinky se vyskytují při předávkování). Informace o bezpečnosti u těchto pacientů jsou omezené.

Zvýšená incidence závratí a poruch rovnováhy u pacientů léčených fampridinem může mít za následek zvýšené riziko pádů. Pacienti proto mají podle potřeby používat pomůcky usnadňující chůzi.

V klinických studiích byl zaznamenán nízký počet bílých krvinek u 2,1 % pacientů užívajících přípravek Fampridin Sandoz v porovnání s 1,9 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích se vyskytly infekce (viz bod 4.8) a nelze vyloučit zvýšenou míru infekcí a zhoršenou imunitní odpověď.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současná léčba s jinými léčivými přípravky obsahujícími fampridin (4-aminopyridin) je kontraindikována (viz bod 4.3).

Fampridin je vylučován především ledvinami, z čehož aktivní renální sekrece pokrývá asi 60 % (viz bod 5.2). OCT2 je transportér odpovědný za aktivní sekreci fampridinu. Proto je současné podávání fampridinu s inhibitory OCT2, například cimetidinem, kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné podávání fampridinu s léčivými přípravky, které jsou substráty OCT2, například karvedilolem, propranololem nebo metforminem, má být prováděno s opatrností (viz bod 4.4).

Interferon: fampridin byl podáván současně s interferonem-beta a žádné farmakokinetické interakce těchto léčivých přípravků nebyly pozorovány.

Baklofen: fampridin byl podáván současně s baklofenem a žádné farmakokinetické interakce těchto léčivých přípravků nebyly pozorovány.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání fampridinu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je vhodné se podávání fampridinu v těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se fampridin vylučuje do mateřského mléka u člověka nebo u zvířat. Podávání přípravku Fampridin Sandoz v období kojení se nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fampridin Sandoz má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Fampridin Sandoz byla hodnocena v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích, v otevřených dlouhodobých studiích a po uvedení přípravku na trh.

Identifikované nežádoucí účinky jsou většinou neurologické a zahrnují epileptické záchvaty, insomni, úzkost, poruchu rovnováhy, závrať, parestezie, tremor, bolest hlavy a astenii. To je v souladu s farmakologickou aktivitou fampridinu. Infekce močových cest (vyskytly se asi u 12 % pacientů) jsou nežádoucími účinky s nejvyšší incidencí, které byly identifikovány v placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s roztroušenou sklerózou užívajících fampridin v doporučené dávce.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	Infekce močových cest ¹	Velmi časté
	Chřipka ¹	Časté
	Nazofaryngitida ¹	Časté
	Virová infekce ¹	Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe	Méně časté
	Angioedém	Méně časté
	Hypersenzitivita	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Časté
	Úzkost	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Porucha rovnováhy	Časté
	Vertigo	Časté
	Parestezie	Časté
	Tremor	Časté
	Epileptický záchvat ²	Méně časté
	Neuralgie trigeminu ³	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté
	Tachykardie	Méně časté
Cévní poruchy	Hypotenze ⁴	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté
	Faryngolaryngeální bolest	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
	Zvracení	Časté
	Zácpa	Časté
	Dyspepsie	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté
	Hrudní diskomfort ⁴	Méně časté

¹Viz bod 4.4

²Viz body 4.3 a 4.4

³Zahrnuje jak příznaky *de novo*, tak zhoršení stávající neuralgie trigeminu.

⁴Tyto příznaky byly zaznamenány v kontextu hypersenzitivity.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce), které se objevily

s jedním nebo více následujícími nežádoucími účinky: dyspnoí, hrudním diskomfortem, hypotenzí, angioedémem, vyrážkou nebo kopřivkou. Další informace o hypersenzitivních reakcích viz body 4.3 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10,
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Akutní příznaky předávkování fampridinem odpovídaly excitaci centrálního nervového systému a zahrnovaly zmatenost, třes, pocení, epileptický záchvat a amnézii.

Nežádoucí účinky vysokých dávek 4-aminopyridinu na centrální nervový systém zahrnují závrat', zmatenost, epileptické záchvaty, status epilepticus, mimovolní a choreoatetoidní pohyby. Další nežádoucí účinky vysokých dávek zahrnují případy srdečních arytmií (například supraventrikulární tachykardie a bradykardie) a ventrikulární tachykardii jako následek potenciálního prodloužení QT intervalu. Byly rovněž hlášeny případy hypertenze.

Postup při předávkování

Pacientům s předávkováním má být poskytnuta podpůrná léčba. Opakované epileptické záchvaty mají být léčeny benzodiazepiny, fenytoinem nebo jinou vhodnou akutní antikonvulzivní léčbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX07.

Farmakodynamické účinky

Přípravek Fampridin Sandoz je blokátorem draslíkových kanálů. Blokádou draslíkových kanálů snižuje fampridin tok iontů těmito kanály, čímž prodlužuje repolarizaci a zvyšuje tak tvorbu akčních potenciálů v demyelinizovaných axonech i neurologickou funkci. Je pravděpodobné, že v důsledku zvýšené tvorby akčních potenciálů, může být v centrálním nervovém systému vedeno více impulsů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny tři randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované konfirmační studie fáze III (MS-F203, MS-F204 a 218MS305). Podíl pacientů reagujících na léčbu byl nezávislý na souběžně podávané imunomodulační terapii (zahrnující interferony, glatiramer-acetát, fingolimod a natalizumab). Dávka fampridinu byla 10 mg dvakrát denně.

Studie MS-F203 a MS-F204

Primárním cílovým parametrem ve studiích MS-F203 a MS-F204 byla rychlost chůze respondéra měřená testem *Timed 25-foot Walk* (T25FW). Respondér byl definován jako pacient, který dosahoval soustavně vyšší rychlosti chůze alespoň při třech ze čtyř možných kontrol během dvojité zaslepeného

období sledování, ve srovnání s maximální hodnotou dosaženou při pěti kontrolách v období bez léčby.

Ve srovnání s placebem byl mezi pacienty léčenými fampridinem významně vyšší podíl respondérů (MS-F203: 34,8 % vs. 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % vs. 9,3 %, $p < 0,001$).

Pacienti s odpovědí na léčbu fampridinem zvýšili rychlost své chůze v průměru o 26,3 % oproti 5,3 % na placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) a 25,3 % oproti 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Ke zlepšení došlo rychle (v průběhu týdnů) po zahájení léčby.

Bylo pozorováno statisticky a klinicky významné zlepšení chůze měřené pomocí 12položkové škály hodnocení poruch chůze při onemocnění roztroušenou sklerózou.

Tabulka 2: Studie MS-F203 a MS-F204

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg 2x denně	Placebo	Fampridin 10 mg 2x denně
Počet subjektů	72	224	118	119
Konzistentní zlepšení	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Rozdíl		26,5 %		33,5 %
CI _{95%}		17,6 %; 35,4 %		23,2 %; 43,9 %
hodnota p		< 0,001		< 0,001
≥20% zlepšení	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Rozdíl		20,6 %		19,2 %
CI _{95%}		11,1 %; 30,1 %		8,5 %; 29,9 %
hodnota p		< 0,001		< 0,001
Rychlost chůze	Stop za	Stop za	Stop za	Stop za
Stop/sekundu	sekundu	sekundu	sekundu	sekundu
Výchozí hodnota	2,04	2,02	2,21	2,12
Konečná hodnota	2,15	2,32	2,39	2,43
Změna	0,11	0,30	0,18	0,31

	Rozdíl hodnota p	0,19 0,010		0,12 0,038	
Průměrná změna v %		5,24	13,88	7,74	14,36
	Rozdíl hodnota p	8,65 < 0,001		6,62 0,007	
Skóre MSWS-12 (průměr, δ)					
Výchozí hodnota		69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Průměrná změna		-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
	Rozdíl hodnota p	2,83 0,084		3,65 0,021	
LEMMT (průměr, δ) (manuální test svalové síly dolních končetin)					
Výchozí hodnota		3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Průměrná změna		0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
	Rozdíl hodnota p	0,08 0,003		0,05 0,106	
Ashworthovo skóre (test svalové spasticity)					
Výchozí hodnota		0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Průměrná změna		-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
	Rozdíl hodnota p	0,10 0,021		0,10 0,015	

Studie 218MS305

Studie 218MS305 byla provedena u 636 subjektů s roztroušenou sklerózou a poruchou chůze. Dvojitě zaslepená léčba trvala 24 týdnů s následným sledováním po ukončení léčby v délce 2 týdnů.

Primárním cílovým parametrem bylo zlepšení schopnosti chůze měřené jako podíl pacientů, kteří dosáhli v průběhu 24 týdnů průměrného zlepšení ≥ 8 bodů oproti výchozí hodnotě skóre MSWS-12. V této studii byl zaznamenán statisticky významný léčebný rozdíl s větším podílem pacientů léčených fampridinem, kteří vykazovali zlepšení schopnosti chůze oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo (relativní riziko 1,38 (95% CI: [1,06; 1,70])). Zlepšení se obecně objevilo po dvou až čtyřech týdnech od zahájení léčby a vymizelo během dvou týdnů po jejím ukončení.

Pacienti léčení fampridinem také vykazovali statisticky významné zlepšení v testu rychlosti postavení se a chůze (*Timed Up and Go*, TUG), kterým se měří statická a dynamická rovnováha a fyzická mobilita. V tomto sekundárním cílovém parametru dosáhl větší podíl pacientů léčených fampridinem průměrného zlepšení ≥ 15 % oproti výchozí hodnotě rychlosti v TUG testu během období 24 týdnů ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Rozdíl podle Bergovy škály rovnováhy (*Berg Balance Scale*, BBS; měření statické rovnováhy) nebyl statisticky významný.

Pacienti léčení fampridinem navíc vykazovali statisticky významné průměrné zlepšení fyzického skóre podle škály *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29) oproti výchozí hodnotě v porovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (LSM rozdíl -3,31, $p < 0,001$).

Tabulka 3: Studie 218MS305

Po dobu 24 týdnů	Placebo n = 318*	Fampridin 10 mg 2× denně n = 315*	Rozdíl (95 % CI) p - hodnota
Podíl pacientů s průměrným zlepšením ≥ 8 bodů oproti výchozí hodnotě skóre MSWS-12	34 %	43 %	Rozdíl rizik: 10,4 % (3 %; 17,8 %) 0,006

Skóre MSWS-12 Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22; -2,06) < 0,001
TUG Podíl pacientů s průměrným zlepšením rychlosti o ≥ 15 % v TUG testu	35 %	43 %	Rozdíl rizik: 9,2 % (0,9 %; 17,5 %) 0,03
TUG Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě (s)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
Fyzické skóre MSIS-29 Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13; -1,50) < 0,001
Skóre BBS Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

*Populace se záměrem léčby = 633; LSM = střední hodnota při výpočtu metodou nejmenších čtverců (*least square mean*)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s fampridinem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě roztroušené sklerózy s poruchou chůze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaný fampridin je rychle a kompletně absorbován z gastrointestinálního traktu. Fampridin má úzký terapeutický index. Absolutní biologická dostupnost fampridinu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním dosud nebyla hodnocena, ale relativní biologická dostupnost (ve srovnání s vodním perorálním roztokem) je 95 %. Tableta s prodlouženým uvolňováním přípravku Fampridin Sandoz se vstřebává pomaleji, což se projevuje pomalejším zvyšováním plazmatické koncentrace a nižší hodnotou maximální koncentrace, bez účinku na rozsah absorpce.

Pokud je fampridin ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podáván s jídlem, zmenší se plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase ($AUC_{0-\infty}$) fampridinu asi o 2-7 % (dávka 10 mg). Nepředpokládá se, že by toto malé snížení AUC způsobilo snížení terapeutické účinnosti. C_{max} se však zvyšuje o 15-23 %. Vzhledem k tomu, že existuje zřetelný vztah mezi C_{max} a nežádoucími účinky závislými na dávce, doporučuje se užívat fampridin bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Fampridin je v tučích rozpustná léčivá látka, která snadno prochází hematoencefalickou bariérou. Fampridin se z větší části neváže na plazmatické proteiny (vázaná frakce se v lidské plazmě pohybuje mezi 3-7 %). Distribuční objem fampridinu je asi 2,6 l/kg. Fampridin není substrátem glykoproteinu P.

Biotransformace

Fampridin je u člověka metabolizován oxidací na 3-hydroxy-4-aminopyridin a dále konjugován na 3-hydroxy-4-aminopyridin-sulfát. *In vitro* nebyla nalezena žádná farmakologická aktivita metabolitů fampridinu proti vybraným draslíkovým kanálům.

Zdá se, že 3-hydroxylace fampridinu na 3-hydroxy-4-aminopyridin lidskými jaterními mikrozomy je katalyzována cytochromem P450 2E1 (CYP2E1).

Byla prokázána přímá inhibice CYP2E1 fampridinem při 30 μ mol (přibližně 12% inhibice), což je asi

100násobek průměrné plazmatické koncentrace fampridinu, naměřené po podání 10mg tablety.

Působení fampridinu na kultivované lidské hepatocyty mělo malý nebo žádný vliv na indukci enzymové aktivity CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP3A4/5.

Eliminace

Hlavní cestou vylučování fampridinu je renální exkrece, přičemž přibližně 90 % dávky je během 24 hodin po podání vyloučeno močí ve formě parentní léčivé látky. Díky kombinované glomerulární filtraci a aktivní exkreci prostřednictvím renálního transportéru OCT2 je renální clearance (CLR 370 ml/min) podstatně vyšší než rychlost glomerulární filtrace. Vylučování stolicí tvoří méně než 1 % podané dávky.

Fampridin se vyznačuje lineární (na dávce závislou) farmakokinetikou s terminálním poločasem vylučování asi 6 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase (AUC) se proporcionálně zvyšují s dávkou. U pacientů s normální funkcí ledvin nebyla prokázána klinicky relevantní kumulace fampridinu užívaného v doporučených dávkách. U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke kumulaci úměrně ke stupni poruchy funkce ledvin.

Zvláštní populace

Starší osoby

Fampridin je primárně vylučován v nezměněné formě ledvinami, a vzhledem k tomu, že je známo, že clearance kreatininu se s věkem snižuje, doporučuje se u starších osob monitorovat renální funkce (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Fampridin je primárně vylučován ledvinami v nezměněné podobě, proto u pacientů, u kterých by funkce ledvin mohla být snížena, má být funkce ledvin zkontrolována. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin lze očekávat přibližně 1,7- až 1,9násobek koncentrace fampridinu než u pacientů s normální funkcí ledvin. Přípravek Fampridin Sandoz nesmí být podáván pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po podání opakovaných perorálních dávek fampridinu byla hodnocena u několika druhů zvířat.

Nežádoucí účinky po perorálním podání fampridinu měly rychlý nástup, nejčastěji se objevovaly již do dvou hodin po podání dávky. Klinické příznaky po vysokých jednorázových dávkách nebo nižších opakovaných dávkách byly podobné u všech hodnocených druhů a zahrnovaly tremor, konvulze, ataxii, dyspnoe, rozšíření zornic, vyčerpání, vydávání abnormálních zvuků, zrychlené dýchání a nadměrné slinění. Byly rovněž pozorovány změny chůze a zvýšená excitabilita. Tyto klinické příznaky nejsou neočekávané a jedná se o projevy nadměrné farmakologické aktivity fampridinu. Kromě toho byly u potkanů pozorovány jednotlivé případy fatální obstrukce močových cest. Klinická relevance těchto nálezů nebyla dosud objasněna, ale příčinná souvislost s léčbou fampridinem nemůže být vyloučena.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů a králíků bylo při dávkách toxických pro matku pozorováno snížení tělesné hmotnosti a životaschopnosti plodů a mláďat. Nebylo však pozorováno žádné zvýšené riziko malformací nebo nežádoucích účinků na fertilitu.

Série studií *in vitro* a *in vivo* neprokázaly žádný mutagenní, klastogenní nebo kancerogenní potenciál fampridinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hypromelosa

Mikrokrystalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v PA/Al/Coex vrstva (modifikovaný PE, PE + vysoušedlo, PE)//Al blistrech v krabičkách obsahujících:

14 tablet s prodlouženým uvolňováním

28 tablet s prodlouženým uvolňováním

56 tablet s prodlouženým uvolňováním

98 tablet s prodlouženým uvolňováním

196 tablet s prodlouženým uvolňováním

196 (2x98) tablet s prodlouženým uvolňováním

14x1 tableta s prodlouženým uvolňováním (jednodávkový blistr)

28x1 tableta s prodlouženým uvolňováním (jednodávkový blistr)

56x1 tableta s prodlouženým uvolňováním (jednodávkový blistr)

98x1 tableta s prodlouženým uvolňováním (jednodávkový blistr)

196x1 tableta s prodlouženým uvolňováním (jednodávkový blistr)

196 (2x98x1) tablet s prodlouženým uvolňováním (jednodávkový blistr)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

87/387/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 5. 2026