

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fampyra 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje fampridinum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Téměř bílá potahovaná oválná bikonvexní tableta o velikosti 13 x 8 mm s plošně vyraženým A10 na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fampyra 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: jedna 10 mg tableta dvakrát denně, v intervalu 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 mají užívat 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 Fampyra

- První preskripce má být omezena na dva až čtyři týdny léčby, neboť klinické přínosy přípravku Fampyra by obecně měly být zaznamenány do dvou až čtyř týdnů od zahájení jeho užívání.
- K vyhodnocení zlepšení po dvou až čtyřech týdnech léčby je doporučeno použít testu schopnosti chůze (např. tzv. T25FW test, kdy je měřen čas, za který pacient ujde vzdálenost 7,62 m (tj. 25 stop) 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 Fampyra

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 osoby*

U starších osob 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) (viz body 4.3 a 4.4) je fampridin kontraindikován.

#### *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 Fampyra 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 záchvatů.

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

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Riziko záchvatů

Léčba fampridinem zvyšuje riziko záchvatů (viz bod 4.8).

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

Léčba fampridinem musí být ukončena u pacientů, u kterých se během léčby vyskytne 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 starších osob, u nichž může být snižená funkce ledvin). Clearance kreatininu může být odhadnuta pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce.

Opatrnosti je třeba, pokud je přípravek Fampyra předepsán pacientům s mírnou 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 tento léčivý přípravek přestat používat a jeho podávání již neobnovit.

## Další upozornění a opatření

Fampridin musí být podáván s opatrností pacientům s kardiovaskulárními příznaky poruch srdečního rytmu, poruch sinoatriálního a atrioventrikulárního převodu (tyto poruchy se vyskytují při předávkování). Informace o bezpečnosti podávání fampridinu 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 k chůzi pomůcky.

V klinických studiích byl zaznamenán nízký počet bílých krvinek u 2,1 % pacientů užívajících přípravek Fampyra 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). Z bezpečnostních důvodů je vhodné se podávání fampridinu v těhotenství vyhnout.

#### Kojení

Není známo, zda se fampridin vylučuje do lidského nebo zvířecího mateřského mléka. Podávání přípravku Fampyra v období kojení se nedoporučuje.

#### Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Fampyra 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 záchvaty, nespavost, úzkost, porucha rovnováhy, závrať, parestezie, třes, bolest hlavy a astenii. To je v souladu s farmakologickou aktivitou fampridinu. Infekce močového systému (vyskytly se asi u 12 % pacientů) jsou popisovány jako nejčastější nežádoucí 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**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Kategorie frekvence</b>
Infekce a infestace	Infekce močového systému <sup>1</sup> Chřipka <sup>1</sup> Nazofaryngitida <sup>1</sup> Virové infekce <sup>1</sup>	Velmi časté Časté Časté Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe Angioedém Hypersensitivita	Méně časté Méně časté Méně časté
Psychiatrické poruchy	Nespavost Úzkost	Časté Časté
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Porucha rovnováhy Vertigo Parestezie	Časté Časté Časté Časté Časté

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
	Třes Záchvat <sup>2</sup> Neuralgie trigeminu <sup>3</sup>	Časté Méně časté Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace Tachykardie	Časté Méně časté
Cévní poruchy	Nízký krevní tlak <sup>4</sup>	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Faryngolaryngeální bolest	Časté Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Zácpa Dyspepsie	Časté Časté Časté Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Kopřivka	Méně časté Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest v zádech	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Nepříjemný pocit na hrudi <sup>4</sup>	Časté Méně časté

<sup>1</sup>Viz bod 4.4

<sup>2</sup>Viz body 4.3 a 4.4

<sup>3</sup>Zahrnuje jak příznaky *de novo*, tak zhoršení stávající neuralgie trigeminu.

<sup>4</sup>Tyto příznaky byly zaznamenány v kontextu hypersensitivity.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Hypersensitivita*

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersensitivní reakce (včetně anafylaxe), které nastaly s jedním nebo více následujícími příznaky: dyspnoí, nepříjemným pocitem na hrudi, nízkým krevním tlakem, angioedémem, vyrážkou nebo kopřivkou. Další informace o hypersensitivní reakci viz bod 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

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

Nežádoucí účinky vysokých dávek 4-aminopyridinu na centrální nervový systém zahrnují závrať, zmatenost, 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 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 Fampyra 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 přípravku Fampyra 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 tzv. testem T25FW, kdy se měří čas, za který pacient ujde vzdálenost 7,62 m (25 stop). 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 přípravkem Fampyra 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 přípravkem Fampyra 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	Fampyra 10 mg 2x denně	Placebo	Fampyra 10 mg 2x denně
Počet subjektů	72	224	118	119
<b>Konzistentní zlepšení</b>	<b>8,3 %</b>	<b>34,8 %</b>	<b>9,3 %</b>	<b>42,9 %</b>
Rozdíl CI <sub>95%</sub>		<b>26,5 %</b> 17,6 %; 35,4 %		<b>33,5 %</b> 23,2 %; 43,9 %

STUDIE	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg 2x denně	Placebo	Fampyra 10 mg 2x denně
hodnota p		< 0,001		< 0,001
<b>≥20% zlepšení</b>	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Rozdíl		20,6 %		19,2 %
CI <sub>95%</sub>		11,1 %; 30,1 %		8,5 %; 29,9 %
hodnota p		< 0,001		< 0,001
Rychlost chůze Stop/sekundu	Stop za sekundu	Stop za sekundu	Stop za sekundu	Stop za 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		0,19		0,12
hodnota p		0,010		0,038
Průměrná změna v %	5,24	13,88	7,74	14,36
Rozdíl		8,65		6,62
hodnota p		< 0,001		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		2,83		3,65
hodnota p		0,084		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		0,08		0,05
hodnota p		0,003		0,106
Skóre dle Ashwortha (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		0,10		0,10
hodnota p		0,021		0,015

### Studie 218MS305

Studie 218MS305 byla provedena na 636 subjektech 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 o  $\geq 8$  bodů oproti výchozí hodnotě skóre MSWS-12. V této studii byl zaznamenán statisticky významný léčebný rozdíl s větším podílem pacientů léčených přípravkem Fampyra, kteří vykazovali zlepšení schopnosti chodit 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 o  $\geq 15$  % 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 přípravkem Fampyra 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*	Fampyra 10 mg 2× denně n = 315*	Rozdíl (95 % CI) p - hodnota
Podíl pacientů s průměrným zlepšením o $\geq 8$ bodů oproti výchozí hodnotě skóre MSWS-12	34 %	43 %	Rozdíl rizik: 10,4 % (3 %; 17,8 %) 0,006
<b>Skóre MSWS-12</b> Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22; -2,06) < 0,001
<b>TUG</b> Podíl pacientů s průměrným zlepšením rychlosti o $\geq 15$ % v TUG testu	35 %	43 %	Rozdíl rizik: 9,2 % (0,9 %; 17,5 %) 0,03
<b>TUG</b> Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě (s)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
<b>Fyzické skóre MSIS-29</b> Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13; -1,50) < 0,001
<b>Skóre BBS</b> 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 přípravkem Fampyra 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 ze zažívacího traktu. Fampridin má úzký terapeutický index. Absolutní biologická dostupnost přípravku Fampyra tablety s prodlouženým uvolňováním dosud nebyla hodnocena, ale relativní biologická dostupnost (ve srovnání s vodním perorálním roztokem) je 95 %. Tableta s prodlouženým uvolňováním přípravku Fampyra se vstřebává pomaleji, což se projevuje pomalejším zvyšováním plazmatické koncentrace a nižší hodnotou maximální koncentrace, bez účinku na rozsah absorpce.

Pokud jsou tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Fampyra podávány s jídlem, zmenší se plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase ( $AUC_{0-\infty}$ ) fampridinu asi o 2-7 % (10

mg dávka). 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 přípravek Fampyra 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 30  $\mu$ mol fampridinu (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 k míře 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 vyšetřena. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin lze očekávat asi 1,7 až 1,9násobně vyšší koncentrace fampridinu než u pacientů s normální funkcí ledvin. Přípravek Fampyra 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 studována 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 studovaných druhů a zahrnovaly třesy, křeče, ataxii, dušnost, rozšíření zornic, vyčerpání, vydávání abnormálních zvuků, zrychlené dýchání a nadměrné slinění. Byly rovněž pozorovány změny chůze a zvýšená podrážděnost. 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  
Mikrokrytalická celulóza  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E-171)  
Makrogol 400

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Spotřebujte do 7 dnů po prvním otevření lahvičky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Tablety uchovávejte v původním obalu, aby byly chráněny před světlem a vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Fampyra je dodáván v lahvičkách nebo blistrech.

##### Lahvičky

Lahvičky z polyetylénu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylénovými uzávěry, jedna lahvička obsahuje 14 tablet a silikagelové vysoušedlo.

Velikost balení 28 tablet (2 lahvičky po 14 tabletách).

Velikost balení 56 tablet (4 lahvičky po 14 tabletách).

##### Blistry

Blistry hliník/hliník (oPA/Al/HDPE/PE+CaO vrstva s vysoušedlem/Al/PE), jeden blister obsahuje 14 tablet.

Velikost balení 28 tablet (2 blistry po 14 tabletách).

Velikost balení 56 tablet (4 blistry po 14 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/699/001

EU/1/11/699/002

EU/1/11/699/003

EU/1/11/699/004

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 25. dubna 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

04/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.