

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fampridine Teva 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.

Bílé až téměř bílé, bikonvexní oválné tablety s prodlouženým uvolňováním s vyraženým „R10“ na jedné straně. Druhá strana je bez vyražení.

Rozměry: přibližně 8 x 13 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fampridine Teva je indikován ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS 4-7).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

Zahájení a hodnocení léčby přípravkem Fampridine Teva

- První preskripce má být omezena na dva až čtyři týdny léčby, neboť klinické účinky přípravku Fampridine Teva mají být obecně zaznamenány do dvou až čtyř týdnů od zahájení jeho užívání.
- Ke zhodnocení zlepšení po dvou až čtyřech týdnech léčby je doporučeno vyhodnocení schopnosti chůze, např. pomocí testů chůze T25FW (*Timed 25 Foot Walk*) nebo MSWS-12 (*Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale*). Pokud nedojde ke zlepšení, má být léčba přípravkem Fampridine Teva ukončena.
- Léčba přípravkem Fampridine Teva má být ukončena, pokud pacient necítí zlepšení.

Přehodnocení léčby přípravkem Fampridine Teva

Pokud je pozorováno snížení schopnosti chůze, lékaři mají zvážit přerušení léčby za účelem přehodnocení přínosů fampridinu (viz výše). Přehodnocení má obsahovat vysazení přípravku Fampridine Teva a provedení hodnocení schopnosti chůze. Pokud přehodnocení prokáže, že přípravek Fampridine Teva nepřináší pacientům žádné další zlepšení, léčba má být ukončena.

Vynechání dávky

Obvyklé dávkovací schéma má být vždy dodržováno. Pokud dojde k vynechání dávky, nemá být následující dávka zdvojnásobena.

Starší osoby

U starších osob má být před zahájením léčby fampridinem 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 fampridinu u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Fampridine Teva 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 fampridinu 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).

Fampridin musí být podáván s opatrností v přítomnosti jakýchkoli rizikových 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 pak neurologických. Vyšetření funkce ledvin před léčbou a její pravidelné monitorování během léčby se doporučuje u všech pacientů (zvláště starších osob, u nichž může být zhoršena funkce ledvin). Clearance kreatininu může být odhadnuta pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce.

Opatrnosti je třeba, pokud je fampridin 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 přípravkem Fampridine Teva ukončit a již ji 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 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 mají v případě potřeby používat pomůcky usnadňující chůzi.

V klinických studiích byl zaznamenán nízký počet leukocytů u 2,1 % pacientů užívajících fampridin v porovnání s 1,9 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích byly pozorovány infekce (viz bod 4.8) a nelze vyloučit zvýšený výskyt 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 karvedilem, propranolem 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 mateřského mléka nebo mateřského mléka u zvířat. Podávání fampridinu během kojení se nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fampridin má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může způsobovat závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost fampridinu 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, insomnii, úzkost, poruchy rovnováhy, závratě, parestezie, tremor, bolest hlavy a astenii. To je v souladu s farmakologickou aktivitou fampridinu. Infekce močových cest (vyskytly se přibližně u 12 % pacientů) jsou popisovány jako nejčastější nežádoucí účinky, které byly identifikovány v placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s roztroušenou sklerózou užívajících fampridin v doporučené dávce.

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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	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
	Hypersensitivita	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Časté
	Úzkost	Časté
Poruchy nervového systému	Závratě	Časté

	Bolest hlavy	Časté
	Poruchy rovnováhy	Časté
	Vertigo	Časté
	Parestezie	Časté
	Tremor	Časté
	Epileptický záchvat ³	Méně časté
	Exacerbace neuralgie trigeminu	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté
	Tachykardie	Méně časté
Cévní poruchy	Hypotenze ²	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 podkožních tkání	Vyrážka	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté
	Hrudní diskomfort ²	Méně časté

⁽¹⁾Viz bod 4.4

⁽²⁾Tyto příznaky byly zaznamenány v kontextu hypersensitivity.

⁽³⁾ Viz body 4.3 a 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersensitivita

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersensitivní reakce (včetně anafylaktické reakce), které se vyskytly s jedním nebo více následujícími příznaky: dyspnoí, hrudním diskomfortem, hypotenzí, 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 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, chvění, pocení, epileptický záchvat a amnézii.

Nežádoucí účinky vysokých dávek 4-aminopyridinu na centrální nervový systém zahrnují závratě, 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. 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

Fampridin je blokátorem draslíkových kanálů. Blokadou 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 2x denně.

Studie MS-F203 a MS-F204

Primárním cílovým parametrem ve studiích MS-F203 a MS-F204 byla rychlost chůze respondéra měřená testem 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 % vs. 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Ke zlepšení došlo rychle (v průběhu týdnů) po zahájení užívání fampridinu.

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

Tabulka 1: Studie MS-F203 a MS-F204

STUDIE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridine 10 mg 2x denně	Placebo	Fampridine 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 sekundu	Stop za sekundu	Stop za sekundu	Stop za sekundu
Stop/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		0,07
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 ≥ 8 bodů oproti výchozí hodnotě skóre MSWS-12. V této studii byl z důvodu léčby zaznamenán statisticky významný 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 TUG (*Timed Up and Go*), kterým se měří statická a dynamická rovnováha a fyzická mobilita. V tomto sekundárním cílovém parametru dosáhl větší podíl pacientů léčených fampridinem průměrného zlepšení o ≥ 15 % oproti výchozí hodnotě rychlosti v TUG testu během období 24 týdnů ve srovnání s pacienty, kterým

bylo podáváno placebo. Rozdíl ve skóre balanční škály dle Bergerové (BBS, *Berg Balance Scale*; měření statické rovnováhy) nebyl statisticky významný.

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

Tabulka 2: Studie 218MS305

Po dobu 24		Placebo n=318*	Fampridine 10 mg 2x 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 ≥ 15 % v TUG testu		35 %	43 %	Rozdíl rizik: 9,2 % (0,9 %; 17,5 %) 0,03
TUG Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě		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*)

Pediatrická populace

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 ze zažívacího traktu. Fampridin má úzký terapeutický index. Absolutní biologická dostupnost tablety fampridinu s prodlouženým uvolňováním dosud nebyla hodnocena, ale relativní biologická dostupnost (ve srovnání s vodním perorálním roztokem) je 95 %. Tableta s prodlouženým uvolňováním fampridinu se vstřebává

pomaleji, což se projevuje pomalejším zvyšováním plazmatické koncentrace a nižší hodnotou maximální koncentrace, bez účinku na rozsah absorpce.

Pokud jsou tablety fampridinu podávány s jídlem, zmenší se plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase (AUC_{0-∞}) 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 na lačno (viz bod 4.2).

Distribuce

Fampridin je v tucích rozpustný léčivý přípravek, který 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 μmol 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 eliminace fampridinu je renální exkrece, přičemž přibližně 90 % dávky je během 24 hodin po podání vyloučeno močí ve formě původního léčivého přípravku. 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.

Porucha 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 lehkou poruchou funkce ledvin lze očekávat asi 1,7 až 1,9krát vyšší koncentrace fampridinu než u pacientů s normální funkcí ledvin. Fampridin 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 tremor, konvulze, ataxii, dušnost, dilataci 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:

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Hypromelóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC/Al blistry a jednodávkové blistry.
OPA/Al/PE-Al blistry a jednodávkové blistry s vysoušedlem na bázi oxidu vápenatého.

Velikost balení: Blistry 28, 56 tablet a jednodávkové blistry 28x 1 tableta, 56x 1 tableta.
Vícečetná balení obsahující 196 (2 balení po 98) tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/110/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 9. 2021

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2023