

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fampridin Sandoz 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 10 mg fampridina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijela do prljavo bijela, otprilike 13 mm x 8 mm ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „L10“ na jednoj strani i ravna na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Fampridin Sandoz je indiciran za poboljšanje hodanja u odraslih bolesnika koji boluju od multiple skleroze s nesposobnošću hodanja (EDSS 4-7).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Fampridin Sandoz se izdaje samo na liječnički recept i pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

##### Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 10 mg, dva puta na dan, uzeta svakih 12 sati (jedna tableta ujutro i jedna navečer). Fampridin Sandoz se ne smije primjenjivati učestalije ili u dozama višim od preporučenih (vidjeti dio 4.4). Tablete treba uzimati bez hrane (vidjeti dio 5.2).

##### *Propuštena doza*

Treba se uvijek pridržavati uobičajenog režima doziranja. Ne smije se uzeti dvostruka doza ukoliko je jedna doza propuštena.

##### *Početak liječenja lijekom Fampridin Sandoz i procjena*

- Početno propisivanje treba biti ograničeno na dva do četiri tjedna terapije, jer se klinička korist općenito treba uočiti unutar dva do četiri tjedna nakon početka liječenja lijekom Fampridin Sandoz
- Za procjenu poboljšanja sposobnost hodanja, preporučuje se procijeniti mogućnost unutar dva do četiri tjedna npr. mjerenjem vremena potrebnog za prijelaz hodne pruge od 7,6 metara (*Timed 25 Foot Walk*, T25FW) ili 12-stupanjskom ljestvicom hodanja kod multiple skleroze (*Multiple Sclerosis Walking Scale*, MSWS-12). Ako nije opaženo poboljšanje, liječenje treba prekinuti.
- Liječenje ovim lijekom treba prekinuti ako bolesnik ne osjeća nikakvo poboljšanje.

##### Ponovna procjena liječenja lijekom Fampridin Sandoz

Ako se opazi da je došlo do smanjenja sposobnosti hodanja, liječnik treba razmotriti prekid liječenja kako bi ponovno procijenio korist fampridina (vidjeti gore). Ponovna procjena treba uključiti prekid

uzimanja lijeka Fampridin Sandoz i procjenu sposobnosti hodanja. Liječenje lijekom Fampridin Sandoz treba prekinuti ako bolesnici više ne osjećaju poboljšanje pri hodanju.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

U starijih osoba treba provjeriti funkciju bubrega prije početka liječenja ovim lijekom. U starijih osoba preporučuje se nadziranje bubrežne funkcije za otkrivanje bilo kojih oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Fampridin je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Fampridin Sandoz se uzima kroz usta.

Tabletu treba progutati cijelu. Ne smije se razdijeliti, drobiti, otopiti, cuclati ili žvakati.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na fampridin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobno uzimanje drugih lijekova koji sadrže fampridin (4-aminopiridin).

Bolesnici s prethodnom anamnezom ili trenutnim postojanjem napadaja.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min).

Istovremena primjena lijeka Fampridin Sandoz s drugim lijekovima koji su inhibitori transportera organskih kationa 2 (engl. Organic Cation Transporter 2, OCT2) primjerice, cimetidinom.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Rizik od pojave napadaja

Liječenje fampridinom povećava rizik od pojave napadaja (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom ako je prisutan bilo koji od čimbenika koji mogu sniziti prag izbijanja napadaja.

Liječenje fampridinom treba prekinuti u bolesnika koji tijekom liječenja dožive napadaj.

### Oštećenje funkcije bubrega

Fampridin se primarno izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega imaju povišenu koncentraciju u krvnoj plazmi, što je povezano s povećanom učestalošću nuspojava, naročito onih neurološke naravi. Preporučuje se određivanje bubrežne funkcije prije liječenja te njezino redovito nadziranje tijekom liječenja za sve bolesnike (naročito za starije osobe u kojih bi funkcija bubrega mogla biti smanjena). Klirens kreatinina se može procijeniti pomoću Cockcroft-Gaultove formule.

Potreban je oprez kad se Fampridin Sandoz propisuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika koji koriste lijekove koji su supstrati transportera organskih kationa (OCT2), primjerice karvedilol, propranolol i metformin.

#### Reakcije preosjetljivosti

U postmarketinškom razdoblju bilo je prijava ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (uključujući i anafilaktičke reakcije) a većina tih slučajeva se pojavila unutar prvog tjedna liječenja. Naročitu pozornost treba posvetiti bolesnicima s alergijskim reakcijama u anamnezi. Ako dođe do anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, liječenje ovim lijekom treba prekinuti i ne smije ponovno započeti.

#### Druga upozorenja i mjere opreza

Fampridin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim simptomima poremećaja ritma i srčanim poremećajima sinoatrijskog ili atrioventrikularnog provođenja (ovi učinci se vide u slučaju predoziranja). Za ove bolesnike postoje ograničene informacije o sigurnosti.

Povećana incidencija omaglice i poremećaja ravnoteže opažena uz primjenu fampridina može dovesti do povećanog rizika od pada. Stoga, bolesnici trebaju koristiti pomagala za hodanje ako im je to potrebno.

U kliničkim je ispitivanjima opažen snižen broj bijelih krvnih stanica u 2,1% bolesnika liječenih fampridinom naspram 1,9% bolesnika koji su primali placebo. U kliničkim su ispitivanjima opažene infekcije (vidjeti dio 4.8) i ne mogu se isključiti povećana stopa infekcija i narušenost imunološkog sustava.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istodobno liječenje drugim lijekovima koji sadrže fampridin (4-aminopiridin) je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Fampridin se pretežno eliminira preko bubrega, pri čemu aktivno bubrežno izlučivanje iznosi oko 60% (vidjeti dio 5.2). OCT2 je transporter odgovoran za aktivno izlučivanje fampridina. Prema tome, istovremena primjena fampridina s lijekovima koji su inhibitori OCT2, kao što je cimetidin, jest kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), a pri istovremenoj primjeni fampridina s lijekovima koji su supstrati za OCT2, na primjer karvedilol, propranolol i metformin, potreban je oprez (vidjeti dio 4.4).

Interferon: tijekom istodobne primjene fampridina i beta-interferona nisu opažene farmakokinetičke interakcije lijekova.

Baklofen: tijekom istodobne primjene fampridina i baklofena nisu opažene farmakokinetičke interakcije lijekova.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Podaci o primjeni fampridina u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Opres nalaže da se primjena fampridina tijekom trudnoće izbjegava.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se fampridin u majčino mlijeko ili u mlijeko životinja. Tijekom dojenja ne preporučuje se uzimanje lijeka Fampridin Sandoz.

#### Plodnost

Nisu opaženi učinci na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fampridin Sandoz umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost fampridina je procijenjena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u otvorenim dugoročnim ispitivanjima kao i nakon stavljanja lijeka u promet.

Identificirane nuspojave su uglavnom neurološke naravi i uključuju napadaj, nesanicu, anksioznost, poremećaj ravnoteže, omaglicu, paresteziju, tremor, glavobolju i asteniju. To je u skladu s poznatom farmakološkom aktivnošću fampridina. Nuspojava s najvećom incidencijom utvrđenom tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u bolesnika s multiplom sklerozom i s fampridinom u preporučenoj dozi jest infekcija mokraćnog sustava (u otprilike 12% bolesnika).

Tablični prikaz nuspojava.

Dolje su prikazane nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti

**Tablica 1: Tablični popis nuspojava**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Infekcija mokraćnog sustava <sup>1</sup>	Vrlo često
	Influenca <sup>1</sup>	Često
	Nazofaringitis <sup>1</sup>	Često
	Virusna infekcija <sup>1</sup>	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaksija	Manje često
	Angioedem	Manje često
	Preosjetljivost	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Često
	Anksioznost	Često
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Poremećaj ravnoteže	Često
	Vrtoglavica	Često
	Parestezija	Često
	Tremor	Često
	Napadaj <sup>2</sup>	Manje često
	Egzacerbacija trigeminalne neuralgije <sup>3</sup>	Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često
	Tahikardija	Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija <sup>4</sup>	Manje često

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Dispneja	Često
	Faringolaringealna bol	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
	Povraćanje	Često
	Konstipacija	Često
	Dispepsija	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Manje često
	Urtikarija	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često
	Nelagoda u prsnom košu <sup>4</sup>	Manje često

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>2</sup> Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4

<sup>3</sup> Uključuje i pojavu novih simptoma i egzacerbaciju postojeće neuralgije trigeminusa

<sup>4</sup> Ovi simptomi su opaženi u okviru preosjetljivosti

### Opis izabраниh nuspojava

#### *Preosjetljivost*

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava reakcija preosjetljivosti (uključujući i anafilaksiju) koje su se pojavile s jednim ili više događaja kako slijedi: dispneja, nelagoda u prsnom košu, hipotenzija, angioedem, osip i urtikarija. Za više informacija o reakcijama preosjetljivosti, vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

#### Prijavlјivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Akutni simptomi predoziranja fampridinom ukazuju na ekscitaciju središnjeg živčanog sustava i uključuju konfuziju, drhtanje, dijaforezu, napadaje i amneziju.

Nuspojave središnjeg živčanog sustava pri visokim dozama 4-aminopiridina uključuju omaglicu, konfuziju, napadaje, status epilepticus, nevoljne i koreoatetične kretnje. Druge nuspojave pri visokim dozama uključuju slučajevne srčane aritmije (na primjer, supraventrikularna tahikardija i bradikardija) i ventrikularnu tahikardiju kao posljedicu potencijalnog produljenja QT vala. Također su zabilježeni izvještaji o hipertenziji.

### *Zbrinjavanje*

Bolesnicima koji su uzeli preveliku dozu treba pružiti suportivno liječenje. Ponavljani epileptički napadaji se trebaju liječiti primjenom benzodiazepina, fenitoina ili drugim primjerenim akutnim liječenjem epileptičkih napadaja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav, ATK oznaka: N07XX07

## Farmakodinamički učinci

Fampridin Sandoz je blokator ionskih kanala za kalij. Blokiranjem tih kanala, fampridin smanjuje protok ionske struje kroz te kanale, čime se produljuje repolarizacija i tako olakšava nastanak akcijskog potencijala u demijeliniziranim aksonima, a time i neurološka funkcija. Pretpostavlja se da tako olakšan nastanak akcijskih potencijala omogućuje vođenje većeg broja živčanih impulsa u središnjem živčanom sustavu.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana potvrdna ispitivanja faze III (MS-F203, MS-F204 i 218MS305). Udio bolesnika s odgovorom nije ovisio o istodobnoj imunomodulacijskoj terapiji (uključujući interferone, glatirameracetat, fingolimod i natalizumab). Doza fampridina je bila 10 mg dva puta na dan.

### *Ispitivanja MS-F203 i MS-F204*

Primarna mjera ishoda u ispitivanjima MS-F203 i MS-F204 bila je stopa bolesnika s odgovorom u poboljšanju brzine hodanja prema mjerenju vremena potrebnog za prijelaz hodne pruge od 7,6 metara (test T25FW). Bolesnik s odgovorom definiran je kao bolesnik koji dosljedno hoda većom brzinom tijekom najmanje tri od mogućih četiri posjeta u dvostruko slijepom razdoblju u odnosu na maksimalnu brzinu u pet posjeta koji nisu bili u okviru terapije.

Udio bolesnika s odgovorom bio je značajno veći u skupini liječenoj fampridinom usporedbi s placebo (MS-F203: 34,8% u usporedbi s 8,3%,  $p < 0,001$ ; MS-F204: 42,9% u usporedbi s 9,3%,  $p < 0,001$ ).

Bolesnici kod kojih je fampridin imao pozitivan učinak su povećali brzinu hodanja u prosjeku za 26,3%, u usporedbi s 5,3% u skupini koja je uzimala placebo ( $p < 0,001$ ) (MS-F203) i 25,3% u usporedbi sa 7,8% ( $p < 0,001$ ) (MS-F204). Poboljšanje se pojavilo brzo (unutar nekoliko tjedana) nakon početka liječenja.

Statistički i klinički značajno poboljšanje hodanja opaženo je i mjereno 12-stupanjskom ljestvicom hodanja kod multiple skleroze.

**Tablica 2: Ispitivanja MS-F203 i MS-F204**

ISPITIVANJE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg dva puta na dan	Placebo	Fampridin 10 mg dva puta na dan
Broj ispitanika	72	224	118	119
<b>Dosljedno poboljšanje</b>	<b>8,3%</b>	<b>34,8%</b>	<b>9,3%</b>	<b>42,9%</b>
Razlika		26,5%		19,2%
CI <sub>95%</sub>		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
p-vrijednost		< 0,001		< 0,001
<b>≥ 20% poboljšanje</b>	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Razlika		20,6%		19,2%
CI <sub>95%</sub>		11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%
p- vrijednost		<0,001		<0,001
Brzina hoda stopa (ft)/sekundi	Stopa po sekundi	Stopa po sekundi	Stopa po sekundi	Stopa po sekundi
Početno	2,04	2,02	2,21	2,12
Mjera ishoda	2,15	2,32	2,39	2,43
Promjena	0,11	0,30	0,18	0,31
Razlika	0,19		0,12	
p- vrijednost	0,010		0,038	
Prosječni % promjene	5,24	13,88	7,74	14,36
Razlika	8,65		6,62	
p- vrijednost	<0,001		<0,007	

MSWS-12- stupanjnska ljestvica (srednja vrijednost, sem)				
Početno	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Prosječna promjena	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Razlika	2,83		3,65	
p- vrijednost	0.084		0,021	
LEMMT (srednja vrijednost, sem) (engl. Lower Extremity Manual Muscle Test, Manualni test mišića donjih ekstremiteta)				
Početno	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Prosječna promjena	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Razlika	0,08		0,05	
p-vrijednost Ashworthova ljestvica (Test spastičnosti mišića)	0,003		0,106	
Početno	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Prosječna promjena	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Razlika	0,10		0,10	
p-vrijednost	0,021		0,015	

### Ispitivanje 218MS305

Ispitivanje 218MS305 provedeno je u 636 ispitanika s multiplom sklerozom i nesposobnošću hodanja. Trajanje dvostruko slijepog ispitivanja iznosilo je 24 tjedna s praćenjem poslije liječenja od 2 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je poboljšanje sposobnosti hodanja mjereno kao udio bolesnika koji je postigao srednju vrijednost poboljšanja  $\geq 8$  bodova u odnosu na početni rezultat 12-stupanjnske ljestvice hodanja kod multiple skleroze (MSWS-12) tijekom 24 tjedna. U ovom ispitivanju pokazala se statistički značajna razlika između liječenja, pri čemu je udio bolesnika koji su pokazali poboljšanje u sposobnosti hodanja bio veći u skupini liječenoj fampridinom nego u skupini kontrolnih bolesnika liječenih placebom (relativni rizik od 1,38 (95% CI: [1,06; 1,70])). Poboljšanja su se uglavnom javljala unutar 2 do 4 tjedna od početka liječenja, a nestajala unutar 2 tjedna nakon prestanka liječenja.

Bolesnici liječeni fampridinom pokazali su također statistički značajno poboljšanje u testu mobilnosti „Timed Up and Go“ (TUG) kojim se mjeri statička i dinamička ravnoteža te tjelesna pokretljivost. U toj sekundarnoj mjeri ishoda, veći udio bolesnika liječenih fampridinom postigao je srednju vrijednost poboljšanja  $\geq 15\%$  u odnosu na početnu brzinu testa TUG tijekom razdoblja od 24 tjedna, u usporedbi s onima koji su primali placebo. Razlika na Bergovoj ljestvici za mjerenje ravnoteže (engl. *Berg Balance Scale*, BBS; mjerenje statičke ravnoteže) nije bila statistički značajna.

Nadalje, bolesnici liječeni fampridinom pokazali su statistički značajnu srednju vrijednost poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s placebom u fizičkom rezultatu ljestvice za mjerenje utjecaja multiple skleroze (engl. *Multiple Sclerosis Impact Scale*, (MSIS-29) (razlika srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata -3,31,  $p < 0,001$ ).

**Tablica 3: Ispitivanje 218MS305**

Tijekom 24 tjedna	Placebo N = 318*	Fampridin 10 mg dva puta na dan N = 315*	Razlika (95% CI) <i>p</i> - vrijednost
Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću poboljšanja od $\geq 8$ bodova u odnosu na početni rezultat MSWS-12	34%	43%	Razlika rizika: 10,4% (3% ; 17,8%) 0,006
<b>Rezultat MSWS-12</b> Početak Poboljšanje u odnosu na početak	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001
<b>TUG</b> Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću poboljšanja $\geq 15\%$ u brzini prema testu TUG	35%	43%	Razlika rizika: 9,2% (0,9% ; 17,5%) 0,03
<b>TUG</b> Početak Poboljšanje u odnosu na početak	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
<b>MSIS-29 fizički rezultat</b> Početak Poboljšanje u odnosu na početak	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) <0,001
<b>BBS rezultat</b> Početak Poboljšanje u odnosu na početak	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

\*Populacija predviđena za liječenje = 633; LSM (engl. *least square mean*) = srednja vrijednost najmanjih kvadrata

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s lijekom Fampridin Sandoz u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju multiple skleroze s nesposobnošću hodanja (vidjeti dio 4.2 za podatke o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Peroralno primijenjen fampridin se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Fampridin ima uzak terapijski indeks. Apsolutna bioraspoloživost fampridin tableta s produljenim oslobađanjem nije određena, ali relativna bioraspoloživost (u usporedbi s vodenom oralnom otopinom) je 95%. Fampridin tableta s produljenim oslobađanjem ima kašnjenje u apsorpciji fampridina što se odražava kao polaganiji porast do niže vršne koncentracije, bez učinka na opseg apsorpcije.

Kada se fampridin tablete uzimaju s hranom, smanjenje površine ispod krivulje koncentracije u plazmi i vremena ( $AUC_{0-\infty}$ ) fampridina je otprilike 2-7% (10 mg doza). Ne očekuje se da bi malo smanjenje u AUC uzrokovalo smanjenje terapijske djelotvornosti. Međutim,  $C_{max}$  se povećava za 15-23%. Budući da postoji jasna veza između  $C_{max}$  i nuspojava povezanih uz dozu, preporučuje se uzeti fampridin bez hrane (vidjeti dio 4.2).



## Distribucija

Fampridin je lijek topiv u mastima koji brzo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Fampridin uglavnom nije vezan na proteine u plazmi (vezana frakcija u ljudskoj plazmi varira između 3-7%). Volumen distribucije fampridina je otprilike 2,6 l/kg. Fampridin nije supstrat za P-glikoprotein.

## Biotransformacija

U ljudskom organizmu, fampridin se metabolizira oksidacijom u 3-hidroksi-4-aminopiridin te se dalje konjugira u 3-hidroksi-4-aminopiridinsulfat. *In vitro* nije nađena farmakološka aktivnost metabolita fampridina u odnosu na izabrane ionske kanale za kalij.

Čini se da citokrom P450 2E1 (CYP2E1) mikrosoma ljudske jetre katalizira 3-hidroksilaciju fampridina u 3-hidroksi-4-aminopiridin.

Postoje dokazi da fampridin u dozi od 30  $\mu$ M izravno inhibira CYP2E1 (otprilike 12% inhibicije), što je otprilike 100 puta više od prosječne koncentracije fampridina u plazmi izmjerene za tabletu od 10 mg.

Dodavanje fampridina u kulturu ljudskih hepatocita ima mali ili nikakav učinak na indukciju aktivnosti enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP3A4/5.

## Eliminacija

Glavni put eliminacije fampridina je izlučivanje preko bubrega, tako da se otprilike 90% doze pojavljuje u mokraći kao izvorna djelatna tvar u roku od 24 sata. Bubrežni klirens (CLR 370 ml/min) je znatno veći nego brzina glomerularne filtracije zbog kombinirane glomerularne filtracije i aktivnog izlučivanja preko renalnih OCT2 transportera. Izlučivanje preko fecesa iznosi manje od 1% primijenjene doze.

Fampridin i pokazuje linearnu (razmjernu dozi) farmakokinetiku s poluvremenom života terminalne eliminacije od otprilike 6 sati. Maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) i, u manjem obimu, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi i vremena (AUC) se povećavaju razmjerno dozi. Ne postoje dokazi o klinički relevantnom nakupljanju fampridina uzetog u preporučenoj dozi u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije se nakupljanje pojavljuje razmjerno stupnju oštećenja.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Fampridin se primarno eliminira nepromijenjen preko bubrega, a kako je poznato da se klirens kreatinina smanjuje tijekom starenja, preporučuje se nadzirati bubrežnu funkciju u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka.

### *Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije*

Fampridin se primarno eliminira preko bubrega kao nepromijenjena djelatna tvar i prema tome se funkcija bubrega mora provjeravati u bolesnika u kojih bi funkcija bubrega mogla biti ugrožena. Može se očekivati da bolesnici s blagim oštećenjem bubrežne funkcije imaju otprilike 1,7 do 1,9 puta višu koncentraciju fampridina nego bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom. Fampridin Sandoz se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Fampridin je ispitan u ispitivanju toksičnosti ponavljanih peroralnih doza u nekoliko životinjskih vrsta.

Nuspojave kod peroralno primijenjenog fampridina su se pojavile brzo, najčešće unutar prvih 2 sata nakon uzimanja doze. Klinički znakovi očiti nakon velike pojedinačne doze ili ponavljane niže doze su bili slični u svim ispitivanim vrstama, a uključivali su tremor, konvulzije, ataksiju, dispneju, proširenje zjenica, prostraciju, abnormalno glasanje, ubrzano disanje i prekomjernu salivaciju. Također su opaženi poremećaji hoda i pretjerana razdražljivost. Ti klinički znakovi nisu bili neočekivani i predstavljaju pojačano izraženu farmakologiju fampridina. Osim toga, u štakora su opaženi pojedini slučajevi fatalne opstrukcije mokraćnih puteva. Klinička relevantnost ovih nalaza još će se morati razjasniti, međutim uzročna posljedična veza s terapijom fampridina ne može se isključiti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića, opažen je gubitak tjelesne težine i sposobnosti preživljavanja fetusa i mladunčadi pri dozama toksičnim za majku. Međutim, nije opažen povećan rizik za pojavu malformacija ili štetnih učinaka na plodnost.

U nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, fampridin se ni na koji način nije pokazao mutagenim, klastogenim ili kancerogenim.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

hipromeloza  
celuloza, mikrokristalična  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Tablete su pakirane u PA/Al/Coex sloju (EAA, HDPE, PE + sredstvo za sušenje, HDPE)//Alu blisteru, u kartonskoj kutiji koja sadrži:

14 tableta s produljenim oslobađanjem

28 tableta s produljenim oslobađanjem  
56 tableta s produljenim oslobađanjem  
98 tableta s produljenim oslobađanjem  
196 (2x98) tableta s produljenim oslobađanjem

14 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem (blister s jediničnom dozom)  
28 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem (blister s jediničnom dozom)  
56 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem (blister s jediničnom dozom)  
98 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem (blister s jediničnom dozom)  
196 x (2x98x1 tableta s produljenim oslobađanjem (blister s jediničnom dozom)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-518432909

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31.01.2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/