

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fampridine STADA 10 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 10 mg fampridiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti (tabletti).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (noin 13 mm x 8 mm), jossa on merkintä L10 toisella puolella ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fampridine Stada on tarkoitettu kävelyn parantamiseen multippeliskleroosia sairastaville aikuispotilaille, joilla on heikentynyt kävelykyky (EDSS-luokka 4–7).

4.2 Annostus ja antotapa

Fampridine Stada -hoitoa saa antaa vain MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 10 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa 12 tunnin välein otettuna (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla). Fampridine Stada -valmistetta ei saa antaa useammin eikä suositeltua suurempina annoksina (ks. kohta 4.4). Tabletit otetaan ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Fampridine Stada -hoidon aloittaminen ja arviointi

- Valmistetta saa määrätä aluksi vain kahdeksi–neljäksi viikoksi, sillä kliiniset hyödyt havaitaan yleensä kahden–neljän viikon kuluessa Fampridine Stada -hoidon aloittamisesta.
- Kahden–neljän viikon kuluessa suositellaan kävelykyvyn arviointia, esim. Timed 25 Foot Walk (T25FW) -testiä (25 jalan eli noin 7,5 m kävelyn kulunut aika) tai 12-kohtaista MS-kävelyasteikkoa (MSWS-12), jossa arvioidaan kävelyn paraneminen. Jos paranemista ei havaita, Fampridine Stada -hoito lopetetaan.
- Fampridine Stada -hoito lopetetaan, jos potilas ei havaitse hyötyä.

Fampridine Stada -hoidon uudelleenarviointi

Jos kävelykyky heikkenee, lääkärin on harkittava hoidon keskeyttämistä arvioidakseen Fampridine Stada -hoidon hyödyt uudelleen (ks. edellä). Uudelleenarvioinnin pitää sisältää Fampridine Stada -hoidon lopettaminen ja kävelykyvyn arviointi. Fampridine Stada -hoito lopetetaan, jos potilaan kävely ei enää parane.

Annoksen unohtuminen

Tavanomaisia annostusohjeita on aina noudatettava. Unohtunutta annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on tutkittava ennen Fampridine Stada -hoidon aloittamista. Iäkkäiden potilaiden munuaistoiminnan seuranta suositellaan munuaisten toiminnan heikkenemisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Fampridine Stada -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Fampridiinin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Fampridine Stada otetaan suun kautta.

Tabletti on nieltävä kokonaisena. Sitä ei saa puolittaa, murskata, luottaa, imeä eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys fampridiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Muiden fampridiinia (4-aminopyridiinia) sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö.
- Aiemmat tai nykyiset kouristuskohtaukset.
- Keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).
- Fampridiinin samanaikainen käyttö orgaanisten kationien kuljettajaproteiinin 2 (OCT2) estäjien, kuten simetidiinin, kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristuskohtausten riski

Fampridiinihoito suurentaa kouristuskohtausten riskiä (ks. kohta 4.8).

Fampridiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskynnystä mahdollisesti alentavia tekijöitä.

Fampridiinihoito on keskeytettävä, jos potilas saa kouristuskohtauksen hoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Fampridiini erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pitoisuudet plasmassa ovat suurempia, mikä voi lisätä haittavaikutusten, erityisesti neurologisten haittavaikutusten, ilmaantuvuutta. Munuaistoiminnan määrittämistä ennen hoitoa ja sen säännöllistä seuranta hoidon aikana suositellaan kaikille potilaille (erityisesti iäkkäille, joiden munuaistoiminta voi olla heikentynyt). Kreatiniinipuhdistuma voidaan määrittää Cockcroft-Gaultin kaavalla.

Fampridiinia on määrättävä harkiten, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta tai jos potilas käyttää lääkevalmisteita, jotka ovat OCT2:n substraatteja, kuten karvediloli, propranololi ja metformiini.

Yliherkkyysreaktiot

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita (anafylaktinen reaktio mukaan lukien), ja suurin osa näistä tapauksista esiintyi ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaat, joilla on aikaisemmin esiintynyt allergisia reaktioita, on erityisesti huomioitava. Jos

anafylaktisia tai muita vakavia allergisia reaktioita esiintyy, fampridiinin käyttö on lopetettava eikä sitä saa aloittaa uudelleen.

Muut varoitukset ja varotoimet

Fampridiinia on annettava varoen potilaille, joilla on sydämen rytmihäiriöitä ja sinussolmukkeeseen tai eteis-kammiojohtumisen häiriöitä (näitä vaikutuksia havaitaan yliannostuksessa). Turvallisuustietoja näiden potilaiden hoidosta on vain vähän.

Huimauksen ja tasapainohäiriön lisääntyminen fampridiinihoidon aikana voi suurentaa kaatumisriskiä. Potilaiden pitää siksi käyttää tarvittaessa kävelyapuvälineitä.

Kliinisissä tutkimuksissa 2,1 %:lla fampridiinihoitoa saaneista potilaista havaittiin matalia veren valkosoluarvoja verrattuna 1,9 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi infektioita (ks. kohta 4.8), ja infektioiden esiintyvyyden suurenemista ja immuunivasteen heikkenemistä ei voida sulkea pois.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Muiden fampridiinia (4-aminopyridiinia) sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Fampridiini eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta siten, että aktiivisen munuaiserityksen osuus on noin 60 % (ks. kohta 5.2). Fampridiinin aktiivisesta erityksestä vastaa orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2 (OCT2). Siksi fampridiinin samanaikainen käyttö OCT2:n estäjien, kuten simetidiinin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja fampridiinia on määrättävä varoen sellaisten samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OCT2:n substraatteja, kuten karvediloli, propranololi ja metformiini (ks. kohta 4.4).

Interferoni: fampridiinia on annettu samanaikaisesti interferonibeetan kanssa eikä farmakokineettisiä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ole havaittu.

Baklofeeni: fampridiinia on annettu samanaikaisesti baklofeenin kanssa eikä farmakokineettisiä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fampridiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain rajallisesti tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi fampridiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö fampridiini ihmisen rintamaitoon tai eläimen maitoon. Fampridiinin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fampridiinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Fampridiinin turvallisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, avoimissa pitkäaikaistutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Todetut haittavaikutukset ovat olleet enimmäkseen neurologisia, kuten kouristuskohtauksia, unettomuutta, ahdistuneisuutta, tasapainohäiriöitä, huimausta, parestesioita, vapinaa, päänsärkyä ja asteniaa. Tämä vastaa fampridiinin farmakologista aktiivisuutta. Yleisin haittavaikutus lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa multipeliskleroosipotilailla annettiin suositeltu annos fampridiinia, oli virtsatieinfektio (noin 12 %:lla potilaista).

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
Infektiot	Virtsatieinfektio ¹ Influenssa ¹ Nenänielun tulehdus ¹ Virusinfektio ¹	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia Angioedeema Yliherkkyys	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus Ahdistuneisuus	Yleinen Yleinen
Hermosto	Huimaus Päänsärky Tasapainohäiriö Kiertohuimaus Parestesiat Vapina Kouristuskohtaus ² Kolmoishermostosärky ³	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys Takykardia	Yleinen Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio ⁴	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea Nielu-kurkunpääkipu	Yleinen Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ummetus Ruoansulatushäiriö	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Nokkosihottuma	Melko harvinainen Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia Epämukava tunne rinnassa ²	Yleinen Melko harvinainen

¹ Ks. kohta 4.4.

² Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

³ Sisältää sekä *de novo* -oireet että nykyisen kolmoishermostöryn pahanemisen.

⁴ Näitä oireita havaittiin yliherkkyyden yhteydessä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yliherkkyysreaktioita (anafylaksia mukaan lukien), joihin on liittynyt yksi tai useampia seuraavista: hengenahdistus, epämukava tunne rinnassa, hypotensio, angioedeema, ihottuma ja nokkosihottuma. Lisätietoja yliherkkyysreaktioista, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Fampridiinin yliannostuksen akuutit oireet vastaavat keskushermoston kiihotusta, ja näitä ovat sekavuus, vapina, voimakas hikoilu, kouristuskohtaus ja muistamattomuus.

Keskushermoston haittavaikutuksia suurilla 4-aminopyridiiniannoksilla ovat huimaus, sekavuus, kouristuskohtaukset, status epilepticus, tahattomat ja koreoatetoottiset liikkeet. Muita haittavaikutuksia suurilla annoksilla ovat sydämen rytmihäiriöt (esim. supraventrikulaarinen takykardia ja bradykardia) ja ventrikulaarinen takykardia mahdollisen QT-ajan pidentymisen seurauksena. Myös hypertensiota on raportoitu.

Hoito

Yliannostuspotilaille on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa. Toistuvien kouristuskohtauksiin on annettava bentsodiatsepiinia, fenytoiinia tai muita akuuttihoitoon sopivia kouristuslääkkeitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX07.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fampridiini on kaliumkanavan salpaaja. Kaliumkanavat salpaamalla fampridiini vähentää ionivirtausta näiden kanavien läpi. Siten se pitkittää repolarisaatiota, tehostaa aktiopotentiaalin muodostumista demyelinoituneissa aksoneissa ja parantaa neurologista toimintakykyä. Kun aktiopotentiaalin muodostuminen tehostuu, on oletettavaa, että enemmän impulsseja johtuu keskushermostoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fampridiinivalmisteelle on tehty kolme vaiheen III satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua varmistustutkimusta (MS-F203, MS-F204 ja 218MS305). Hoitoon reagoineiden osuus oli riippumaton samanaikaisesta immunomodulaattorihoidosta (interferonit, glatirameeriasetaatti, fingolimodi ja natalisumabi mukaan lukien). Fampridiiniannos oli 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tutkimukset MS-F203 ja MS-F204

Tutkimusten MS-F203 ja MS-F204 ensisijainen päätetapahtuma oli hoitoon reagoineiden osuus kävelynopeudella mitattuna. Kävelynopeuden mittana oli 25 jalan (noin 7,5 m) kävelyyn kulunut aika (T25FW, Timed 25-foot Walk). Hoitoon reagoineeksi määriteltiin potilas, jonka kävelynopeus oli parantunut vähintään kolmella käyntikerralla neljästä mahdollisesta käynnistä kaksoissokkoviikon aikana. Kävelynopeutta verrattiin viiden hoidottoman käyntikerran maksimiarvoon.

Fampridiinihoitoa saaneista merkitsevästi suurempi osuus reagoi hoitoon verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (MS-F203: 34,8 % vs 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % vs 9,3 %, $p < 0,001$).

Fampridiinihoitoon reagoineiden potilaiden kävelynopeus parani keskimäärin 26,3 %:lla verrattuna lumelääkkeen 5,3 %:iin ($p < 0,001$) (MS-F203) ja 25,3 %:lla verrattuna lumelääkkeen 7,8 %:iin ($p < 0,001$) (MS-F204). Kävelynopeus parani nopeasti (muutamassa viikossa) fampridiinihoidon aloittamisen jälkeen.

Kävelyn havaittiin paranevan tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi 12-kohtaisella multippeliskleroosin kävelyasteikolla mitattuna (Multiple Sclerosis Walking Scale).

Taulukko 1: Tutkimukset MS-F203 ja MS-F204

TUTKIMUS *	MS-F203		MS-F204	
	Lumelääke	Fampridiini 10 mg kahdesti vuorokaudessa	Lumelääke	Fampridiini 10 mg kahdesti vuorokaudessa
tutkittavien lukumäärä (n)	72	224	118	119
Tasainen parannus	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Erotus		26,5 %		33,5 %
CI ₉₅ %		17,6 %; 35,4 %		23,2 %; 43,9 %
p-arvo		< 0,001		< 0,001
≥ 20 % :n parannus	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Erotus		20,6 %		19,2 %
CI ₉₅ %		11,1 %, 30,1 %		8,5 %; 29,9 %
p-arvo		< 0,001		< 0,001
Kävelynopeus, jalkaa /s	Jalkaa/s	Jalkaa/s	Jalkaa/s	Jalkaa/s
Lähtötilanne	2,04	2,02	2,21	2,12
Päätetapahtuma	2,15	2,32	2,39	2,43
Muutos	0,11	0,30	0,18	0,31
Erotus		0,19		0,12
p-arvo		0,010		0,038
Keskimääräinen %-muutos	5,24	13,88	7,74	14,36
Erotus		8,65		6,62
p-arvo		< 0,001		0,007
12-kohtainen MS-kävelyasteikko (MSWS-12-score) (keskiarvo, keskivirhe)				
Lähtötilanne	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Keskimääräinen muutos	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Erotus		2,83		3,65
p-arvo		0,084		0,021
Alaraajan manuaalinen lihastesti (Lower Extremity Manual Muscle Test, LEMMT) (keskiarvo, keskivirhe)				
Lähtötilanne	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)

TUTKIMUS *	MS-F203		MS-F204	
	Lumelääke	Fampridiini 10 mg kahdesti vuorokaudessa	Lumelääke	Fampridiini 10 mg kahdesti vuorokaudessa
Keskimääräinen muutos	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Erotus	0,08		0,05	
p-arvo	0,003		0,106	
Ashworth-asteikko (lihasten spastisuuden arvioimiseen käytetty testi)				
Lähtötilanne	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Keskimääräinen muutos	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Erotus	0,10		0,10	
p-arvo	0,021		0,015	

Tutkimus 218MS305

Tutkimus 218MS305 tehtiin 636 MS-potilaalle, joilla oli heikentynyt kävelykyky. Kaksoissokkoutettu hoitoaika oli 24 viikkoa, jonka jälkeen suoritettiin hoidonjälkeinen 2 viikon seurantatutkimus.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kävelykyvyn paraneminen, joka mitattiin osuutena potilaista, joilla keskimääräinen saavutettu paraneminen oli ≥ 8 pistettä lähtötilanteen MSWS-12- pistemäärästä 24 viikon aikana. Tässä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä hoitoero, eli kävelykyvyn paranemista havaittiin suuremmalla osalla fampridiinihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista (suhteellinen riski 1,38 (95 %:n luottamusväli: [1,06; 1,70]). Paranemista havaittiin yleensä 2–4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja paraneminen hävisi 2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Fampridiinihoitoa saaneilla potilailla osoitettiin myös tilastollisesti merkitsevää paranemista Timed Up and Go (TUG) -testissä, jolla mitattiin staattista ja dynaamista tasapainoa ja fyysistä liikuntakykyä. Tässä toissijaisessa päätetapahtumassa suurempi osuus fampridiinihoitoa saaneista potilaista saavutti ≥ 15 % keskimääräistä paranemista lähtötilanteen TUG-nopeudesta 24 viikon aikana verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Bergin tasapainotestissä (BBS; staattisen tasapainon mitta) havaittu ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Lisäksi fampridiinihoitoa saaneet osoittivat tilastollisesti merkitsevää keskimääräistä parannusta lähtötilanteesta verrattuna lumelääkettä saaneisiin, kun käytettiin sairausspesifisen mittarin Multiple Sclerosis Impact Scalen (MSIS-29) fyysistä pistemäärää (LSM-erotus -3,31, $p < 0,001$).

Taulukko 2: Tutkimus 218MS305

24 viikon aikana	Lumelääke N = 318 *	Fampridiini 10 mg kahdesti vuorokaudessa N = 315 *	Erotus (95 % CI) p-arvo
Osuus potilaista, joilla keskimääräinen parannus oli ≥ 8 pistettä lähtötilanteesta MSWS-12-pistemäärässä	34 %	43 %	Riskin erotus: 10,4 % (3 %, 17,8 %) 0,006
MSWS-12-mittarin pistemäärä			LSM: -4,14 (-6,22; -2,06) < 0,001
Lähtötilanne	65,4	63,6	
Parannus lähtötilanteesta	-2,59	-6,73	
TUG			Riskin erotus: 9,2 % (0,9 %, 17,5 %) 0,03
Osuus potilaista, joilla keskimääräinen parannus TUG-nopeudessa oli ≥ 15 %	35 %	43 %	
TUG			LSM: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
Lähtötilanne	27,1	24,9	
Parannus lähtötilanteesta (s)	-1,94	-3,3	
MSIS-29-mittarin fyysinen pistemäärä			LSM: -3,31 (-5,13; -1,50) < 0,001
Lähtötilanne	55,3	52,4	
Parannus lähtötilanteesta	-4,68	-8,00	

24 viikon aikana	Lumelääke N = 318 *	Fampridiini 10 mg kahdesti vuorokaudessa N = 315 *	Erotus (95 % CI) p-arvo
BBS-pistemäärä			LSM: 0,41 (-0,13; 0,95)
Lähtötilanne	40,2	40,6	
Parannus lähtötilanteesta	1,34	1,75	0,141

*ITT-populaatio (intent-to-treat) = 633; LSM = Least square mean (pienimmän neliösumman keskiarvo)

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fampridiinia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä multipeliskleroosiin liittyvän kävelyvaikeuden hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu fampridiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Fampridiinin terapeuttinen indeksi on kapea. Fampridiinidepottablettien absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty, mutta sen suhteellinen hyötyosuus (suun kautta otettavaan vesiliuokseen verrattuna) on 95 %. Fampridiinidepottablettien fampridiini imeytyy viiveellä, mikä ilmenee hitaampana nousuna alemmaan huippupitoisuuteen. Tämä ei vaikuta imeytymisen määrään.

Kun fampridiinitabletit otetaan ruoan kanssa, fampridiinin pitoisuuskäyrän alla oleva pinta-ala (AUC_{0-∞}) pienenee noin 2–7 % (annoksen ollessa 10 mg). AUC-arvon pienen aleneman ei odoteta heikentävän hoitotehoa. C_{max}-arvo kuitenkin suurenee 15–23 %. Koska C_{max}-arvon ja annosriippuvaisten haittavaikutusten välillä on selvä suhde, fampridiinidepottabletit on suositeltavaa ottaa ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Fampridiini on rasvaliukoinen lääkeaine, joka läpäisee helposti veri-aivoesteen. Fampridiini ei sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (ihmisen plasmassa sitoutunut osuus on 3–7 %). Fampridiinin jakautumistilavuus on noin 2,6 l/kg. Fampridiini ei ole P-glykoproteiinin substraatti.

Biotransformaatio

Fampridiini metaboloituu ihmisessä hapettumalla 3-hydroksi-4-aminopyridiiniksi ja konjugoitumalla edelleen 3-hydroksi-4-aminopyridiinisulfaatiksi. Fampridiinin metaboliiteilla ei havaittu farmakologista aktiivisuutta valittuja kaliumkanavia kohtaan *in vitro*.

Sytokromi P450 2E1 (CYP2E1) näyttää katalysoivan fampridiinin 3-hydroksylaatiota 3-hydroksi-4-aminopyridiiniksi ihmisen maksan mikrosomien välityksellä.

Fampridiini näytti estävän suoraan CYP2E1-entsyymin toimintaa pitoisuudessa 30 µM (esto noin 12 %), joka on noin 100 kertaa 10 mg:n tablettien yhteydessä määritetty fampridiinin keskimääräinen pitoisuus plasmassa.

Viljeltyjen ihmisen maksasolujen käsittely fampridiinilla vaikutti vain vähän tai ei vaikuttanut lainkaan CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1- tai CYP3A4/5-entsyymiaktiivisuuden induktioon.

Eliminaatio

Fampridiinin tärkein eliminaatioreitti on munuaiseritys; noin 90 % annoksesta päättyy kanta-aineena virtsaan 24 tunnin sisällä. Munuaispuhdistuma (CLR 370 ml/min) on huomattavasti suurempi kuin glomerulusten suodatusnopeus, mikä johtuu glomerulussuodatuksen ja OCT2-kuljettajaproteiinin aktiivisen erityksen yhdistelmästä. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteisiin.

Fampridiinivalmisteella on lineaarinen (suhteessa annokseen) farmakokineetiikka. Sen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Fampridiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja

pienemmässä määrin pitoisuuskäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suurenevat suhteessa annokseen. Kliinisesti merkitsevää kertymisestä ei ole näyttöä, jos potilaan munuaistoiminta on normaali ja fampridiiniä otetaan suositeltu annos. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kertymistä esiintyy suhteessa vajaatoiminnan vaikeusasteeseen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Fampridiini erittyy muuttumattomana pääasiassa munuaisten kautta. Koska kreatiniinipuhdistuman tiedetään vähenevän iän myötä, iäkkäiden potilaiden munuaistoiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Fampridiini erittyy muuttumattomana lääkeaineena pääasiassa munuaisten kautta, joten munuaistoimintaa on siksi seurattava, jos potilaan munuaistoiminta voi olla heikentynyt. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla fampridiinipitoisuuksien odotetaan olevan noin 1,7–1,9 kertaa suurempia kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Fampridiinivalmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fampridiiniä tutkittiin oraalisen toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeissa tutkimuksissa useilla eläinlajeilla.

Suun kautta otetun fampridiinin haittavaikutukset alkoivat nopeasti, useimmiten kahden tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Yksittäisten suurien annosten tai pienempien toistettujen annosten jälkeen ilmenneet kliiniset oireet olivat samanlaisia kaikilla tutkituilla lajeilla. Näitä olivat vapina, kouristukset, ataksia, dyspnea, laajentuneet pupillit, prostratio, epänormaali ääntely, tihentynyt hengitys ja voimakas syljeneritys. Tutkimuksissa havaittiin myös epänormaalia kävelyä ja liiallista kiihtyneisyyttä. Nämä kliiniset oireet eivät olleet odottamattomia, ja ne edustavat fampridiinin korostunutta farmakologiaa. Rotilla havaittiin lisäksi yksittäistapauksissa kuolemaan johtavia virtsatietukoksia. Näiden havaintojen kliininen merkitys ei ole selvä, mutta syy-yhteyttä fampridiinihoitoon ei voida sulkea pois.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä reproduktiotoksisuutta koskeissa tutkimuksissa havaittiin sikiöiden ja jälkeläisten painon pienenemistä ja elinkelpoisuuden heikkenemistä emolle toksisilla annoksilla. Epämuodostumisriskin suurenemista tai fertiilitettiin liittyviä haittavaikutuksia ei kuitenkaan havaittu.

Sarja *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksia ei kuitenkaan osoittanut fampridiinilla mutageenista, klastogeenista tai karsinogeenista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

hypromelloosi
mikrokiteinen selluloosa
kolloidinen vedetön piidioksidi
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste

hypromelloosi

titaanidioksidi
makrogoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini kuivausaineella / alumiini -läpipainopakkaus pahvikoteloissa, joissa on

14 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) depottablettia

28 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) depottablettia

56 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) depottablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37323

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fampridine STADA 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 10 mg fampridin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett (tablett).

En vit till benvit, oval filmdragerad ca. 13 mm x 8 mm tablett, präglad med L10 på ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fampridine Stada är indicerat för förbättring av gångförmåga hos vuxna patienter med multipel skleros med nedsatt gångförmåga (EDSS 4–7).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid behandling med Fampridine Stada ska förskrivning och övervakning ske av läkare med erfarenhet av att behandla MS.

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 10 mg tablett två gånger dagligen, som tas med 12 timmars mellanrum (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen). Fampridine Stada ska inte administreras oftare eller vid högre doser än rekommenderat (se avsnitt 4.4). Tabletterna ska tas utan mat (se avsnitt 5.2).

Inledning och utvärdering av behandling med Fampridine Stada

- Den inledande förskrivningen ska begränsas till två till fyra veckors behandling, eftersom klinisk effekt vanligen kan identifieras inom två till fyra veckor efter att behandlingen med Fampridine Stada startats.
- En bedömning av gångförmågan på tid, t.ex. T25FW (Timed 25 Foot Walk) eller enligt MSWS-12-poängskalan (Multiple Sclerosis Walking Scale), rekommenderas för att utvärdera förbättring inom två till fyra veckor. Om ingen förbättring observeras ska Fampridine Stada sättas ut.
- Fampridine Stada ska sättas ut om ingen effekt rapporteras av patienten.

Förnyad utvärdering av behandlingen med Fampridine Stada

Om en minskning av gångförmågan observeras ska läkaren överväga att avbryta behandlingen för att åter bedöma effekten av Fampridine Stada (se ovan). Den förnyade bedömningen ska omfatta utsättning av Fampridine Stada och en bedömning av gångförmågan. Fampridine Stada ska sättas ut om patienten inte längre har någon effekt på gångförmågan.

Missad dos

Den vanliga doseringsregimen ska alltid följas. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera missad dos.

Särskilda populationer

Äldre

Njurfunktionen ska kontrolleras hos äldre innan behandling med Fampridine Stada inleds. Övervakning av njurfunktionen för att upptäcka eventuell nedsatt njurfunktion rekommenderas hos äldre (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Fampridine Stada är kontraindicerat för patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för fampridin för barn upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Fampridine Stada är avsett för oral användning.

Tabletten måste sväljas hel. Den får inte delas, krossas, lösas upp, sugas på eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot fampridin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig behandling med andra läkemedel som innehåller fampridin (4-aminopyridin).
- Patienter med tidigare kramper i anamnesen eller som för närvarande har kramper.
- Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min).
- Samtidig användning av fampridin och läkemedel som hämmar den organiska katjontransportören 2 (OCT2), till exempel cimetidin.

4.4 Varningar och försiktighet

Kramprisk

Behandling med fampridin ökar risken för kramper (se avsnitt 4.8).

Fampridin ska administreras med försiktighet då det förekommer någon faktor som kan sänka kramptröskeln.

Fampridin ska sättas ut hos patienter som upplever kramper under pågående behandling.

Nedsatt njurfunktion

Fampridin utsöndras till största delen oförändrat via njurarna. Patienter med nedsatt njurfunktion har högre plasmakoncentrationer, vilket förknippas med mer biverkningar, i synnerhet neurologiska sådana. Det rekommenderas att njurfunktionen kontrolleras före behandling och regelbundet kontrolleras under behandling för alla patienter (i synnerhet äldre hos vilka njurfunktionen kan vara nedsatt). Kreatininclearance kan beräknas med hjälp av Cockcroft-Gaults formel.

Försiktighet krävs när fampridin förskrivs till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion eller till patienter som använder läkemedel som är substrat för OCT2, till exempel karvedilol, propranolol och metformin.

Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter om allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion). De flesta av dessa fall inträffade inom den

första behandlingsveckan. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt patienter som har haft allergiska reaktioner tidigare. Om anafylaktiska eller andra allvarliga reaktioner uppkommer ska behandlingen med fampridin stoppas permanent.

Övriga varningar och försiktighetsåtgärder

Fampridin ska administreras med försiktighet till patienter med kardiovaskulära symtom på rytmrubbningar och sinoatriala eller atrioventrikulära överledningsrubbningar (dessa biverkningar ses vid överdosering). Säkerhetsdata vad gäller dessa patienter är begränsad.

Den ökade förekomsten av yrsel och balansrubbning som ses med fampridin kan resultera i en ökad risk för fall. Därför ska patienter använda gånghjälpmedel vid behov.

I kliniska studier sågs lågt antal vita blodkroppar hos 2,1 % av patienterna som fick fampridin och hos 1,9 % av patienterna som fick placebo. Infektioner observerades i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8) och en ökad infektionsfrekvens och nedsatt immunförsvar kan inte uteslutas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig behandling med andra läkemedel som innehåller fampridin (4-aminopyridin) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fampridin elimineras huvudsakligen via njurarna, varvid den aktiva njurutsöndringen svarar för omkring 60 % (se avsnitt 5.2). OCT2 är den transportör som svarar för den aktiva utsöndringen av fampridin. Därför är samtidig användning av fampridin och läkemedel som är hämmare av OCT2, till exempel cimetidin, kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och samtidig användning av fampridin och läkemedel som är substrat för OCT2, t.ex. carvedilol, propranolol och metformin, ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Interferon: fampridin har administrerats samtidigt med interferon-beta och inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner observerades.

Baklofen: fampridin har administrerats samtidigt med baklofen och inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner observerades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data vad gäller användning av fampridin hos gravida kvinnor. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en förebyggande åtgärd bör man undvika användning av fampridin under graviditet.

Amning

Det är inte känt om fampridin utsöndras i bröstmjölk hos människa eller djur. Fampridin rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fampridin har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner då fampridin kan orsaka yrsel.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för fampridin har utvärderats i randomiserade kontrollerade kliniska studier, i öppna långtidsuppföljningar och efter godkännande för försäljning.

Identifierade biverkningar är mestadels neurologiska och omfattar kramper, sömnlöshet, ångest, balansrubbing, yrsel, parestesi, tremor, huvudvärk och asteni. Detta stämmer överens med verkningsmekanismen för fampridin. Urinvägsinfektion var den biverkning som rapporterades i högst incidens i placebokontrollerade studier på patienter med multipel skleros som givits fampridin i den rekommenderade dosen (hos cirka 12 % av patienterna).

Biverkningar anges nedan efter organklass och absolut frekvens. Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA SOC	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ¹ Influensa ¹ Nasofaryngit ¹ Virusinfektion ¹	Mycket vanlig Vanlig Vanlig Vanlig
Immunsystemet	Anafylaxi Angioödem Överkänslighet	Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig
Psykiska störningar	Sömnproblem Ångest	Vanlig Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Balansrubbing Svindel Parestesi Tremor Kramper ² Trigeminusneuralgi ³	Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig
Hjärtat	Palpitation Takykardi	Vanlig Mindre vanlig
Blodkärl	Hypotoni ⁴	Mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Faryngolaryngeal smärta	Vanlig Vanlig
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Förstoppning Dyspepsi	Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Utslag Urtikaria	Mindre vanlig Mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Vanlig
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Asteni Obehag i bröstet ²	Vanlig Mindre vanlig

¹ Se avsnitt 4.4.

² Se avsnitt 4.3 och 4.4.

³ Inkluderar både *de novo*-symtom och förvärrande av befintlig trigeminusneuralgi.

⁴ Dessa symtom observerades i samband med överkänslighet.

Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi) vilka har förekommit tillsammans med ett eller flera av följande symtom: dyspné, obehag i bröstet, hypotoni, angioödem, utslag och urtikaria. För ytterligare information om överkänslighetsreaktioner, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Akuta symtom på överdosering av fampridin stämmer överens med retning av det centrala nervsystemet och bestod av förvirring, darrighet, diafores, kramper och amnesi.

CNS-biverkningar vid höga doser av 4-aminopyridin omfattar yrsel, förvirring, kramper, status epilepticus, ofrivilliga och koreoatetoida rörelser. Andra biverkningar vid höga doser omfattar fall av hjärtarytmier (till exempel supraventrikulär takykardi och bradykardi) och ventrikulär takykardi som en följd av potentiell QT-förlängning. Rapporter om hypertension har även förekommit.

Behandling

Patienter som överdoserat ska ges stödjande vård. Upprepad krampaktivitet ska behandlas med bensodiazepin, fenytoin eller annan lämplig akut behandling mot kramper.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX07.

Farmakodynamisk effekt

Fampridin är en kaliumkanal-blockerare. Genom att blockera kaliumkanaler minskar fampridin läckaget av joner genom dessa kanaler. Detta förlänger repolariseringen och förstärker bildandet av aktionspotentialer i demyeliniserade axoner, därmed förbättras den neurologiska funktionen. Genom att bildandet av aktionspotentialer förstärks kan troligtvis fler impulser ledas i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III studier (MS-F203, MS-F204 och 218MS305) har genomförts. Antalet respondenter var oberoende av samtidig immunmodulerande behandling (inklusive interferoner, glatirameracetat, fingolimod och natalizumab). Fampridin-dosen var 10 mg morgon och kväll.

Studier MS-F203 och MS-F204

Det primära effektmåttet i studierna MS-F203 och MS-F204 var responderfrekvensen för gånghastighet uppmätt via T25FW (Timed 25 Foot Walk). En responder definierades som en patient

som haft en snabbare gånghastighet under minst tre av de fyra besöken under den dubbelblinda delen av studien, jämfört med den snabbaste gånghastigheten vid fem besök, utan läkemedel.

En signifikant större andel patienter som behandlades med fampridin var responders jämfört med placebogruppen (MS-F203: 34,8 % jämfört med 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % jämfört med 9,3 %, $p < 0,001$).

Patienter som svarade på fampridin ökade sin gånghastighet med i genomsnitt 26,3 % jämfört med 5,3 % för placebogruppen ($p < 0,001$) (MS-F203) respektive 25,3 % jämfört med 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Förbättringen visade sig snabbt (inom veckor) efter start av fampridinbehandling.

Statistiskt och kliniskt meningsfulla förbättringar av gångförmågan sågs enligt skattning med MSWS-12 (12-item Multiple Sclerosis Walking Scale).

Tabell 1: Studierna MS-F203 och MS-F204

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg BID	Placebo	Fampridin 10 mg BID
n patienter	72	224	118	119
Konsekvent förbättring	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Skillnad		26,5 %		33,5 %
CI ₉₅ %		17,6 %; 35,4 %		23,2 %; 43,9 %
p-värde		<0,001		<0,001
≥20 % förbättring	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Skillnad		20,6 %		19,2 %
CI ₉₅ %		11,1 %, 30,1 %		8,5 %; 29,9 %
p-värde		<0,001		<0,001
Gånghastighet fot/s	Fot per s	Fot per s	Fot per s	Fot per s
Baslinje	2,04	2,02	2,21	2,12
Endpoint	2,15	2,32	2,39	2,43
Förändring	0,11	0,30	0,18	0,31
Skillnad		0,19		0,12
p-värde		0,010		0,038
Genomsnittlig % förändring	5,24	13,88	7,74	14,36
Skillnad		8,65		6,62
p-värde		<0,001		0,007
MSWS-12-poäng (medel, sem)				
Baslinje	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Genomsnittlig förändring	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Skillnad		2,83		3,65
p-värde		0,084		0,021
LEMMT (medel, sem) Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Baslinje	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Genomsnittlig förändring	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Skillnad		0,08		0,05
p-värde		0,003		0,106
Ashworth-poäng (Ett test för muskelspasticitet)				
Baslinje	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg BID	Placebo	Fampridin 10 mg BID
Genomsnittlig förändring	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Skillnad	0,10		0,10	
p-värde	0,021		0,015	

Studie 218MS305

Studie 218MS305 genomfördes på 636 försökspersoner med multipel skleros och gångsvårigheter. Den dubbelblinda behandlingen varade i 24 veckor med en 2-veckors uppföljning efter behandlingen. Det primära effektmåttet var förbättring av gångförmågan, uppmätt som andelen patienter som uppnådde en medelförbättring på ≥ 8 poäng från baslinje enligt MSWS-12-poängskalan under 24 veckor. Under denna studie fanns en statistisk signifikant behandlingsskillnad, med en större andel patienter som behandlades med fampridin som uppvisade en förbättring av gångförmågan, jämfört med placebo-kontrollerade patienter (relativ risk på 1,38 (95 % CI: [1,06, 1,70])). Förbättring sågs i allmänhet inom 2 till 4 veckor efter insättande av behandling och försvann inom 2 veckor efter avslutad behandling.

Patienter som behandlades med fampridin uppvisade en statistisk signifikant förbättring i TUG-testet (tiden det tar att resa sig och gå, Timed Up and Go), en mätning av statisk och dynamisk balans och fysisk rörlighet. En större andel fampridinbehandlade patienter uppnådde detta sekundära effektmått jämfört med placebo; ≥ 15 % medelförbättring från baslinje enligt TUG-hastighet över en 24-veckorsperiod. Skillnaden i BBS (Berg Balance Scale, en mätning av statisk balans), var inte statistiskt signifikant.

Patienter som behandlades med fampridin uppvisade dessutom en statistisk signifikant medelförbättring från baslinje jämfört med placebo enligt fysiska poäng enligt MSIS-29-skalan (Multiple Sclerosis Impact Scale) (LSM-skillnad -3,31, $p < 0,001$).

Tabell 2: studie 218MS305

Under 24 veckor	Placebo N=318 *	Fampridin 10 mg BID N=315 *	Skillnad (95 % CI) p-värde
Andelen patienter med en medelförbättring på ≥ 8 poäng från baslinje enligt MSWS-12-poäng	34 %	43 %	Riskskillnad: 10,4 % (3 %, 17,8 %) 0,006
MSWS-12-poäng			LSM: -4,14 (-6,22; -2,06)
Baslinje	65,4	63,6	
Förbättring från baslinje	-2,59	-6,73	<0,001
TUG			Riskskillnad: 9,2 % (0,9 %, 17,5 %) 0,03
Andel patienter med medelförbättring på ≥ 15 % in TUG-hastighet	35 %	43 %	
TUG			LSM: -1,36 (-2,85; 0,12)
Baslinje	27,1	24,9	
Förbättring från baslinje (sek)	-1,94	-3,3	0,07
Fysiska poäng enligt MSIS-29			LSM: -3,31 (-5,13; -1,50)
Baslinje	55,3	52,4	
Förbättring från baslinje	-4,68	-8,00	<0,001
BBS-poäng			LSM: 0,41 (-0,13; 0,95)
Baslinje	40,2	40,6	
Förbättring från baslinje	1,34	1,75	0,141

*Intention to treat (ITT) = 633; LSM = Least square mean

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller fampridin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros med nedsatt gångfunktion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat fampridin absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen. Fampridin har ett smalt terapeutiskt index. Den absoluta biotillgängligheten för fampridindepottabletter har inte utvärderats, men den relativa biotillgängligheten (vid jämförelse med en vattenhaltig oral lösning) är 95 %. Fampridindepottablett har en fördröjning av absorptionen av fampridin som visar sig i en långsammare höjning till en lägre toppkoncentration utan någon effekt på absorptionsomfattningen.

När fampridintabletterna tas med mat är minskningen av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan ($AUC_{0-\infty}$) för fampridin cirka 2–7 % (10 mg dos). Den lilla minskningen av AUC förväntas inte orsaka någon minskning av den terapeutiska effekten. C_{max} ökar dock med 15–23 %. Eftersom det finns ett tydligt förhållande mellan C_{max} och dosrelaterade biverkningar, bör fampridin tas utan mat (se avsnitt 4.2).

Distribution

Fampridin är ett fettlösligt läkemedel som snabbt passerar blod-hjärnbarriären. Fampridin är i hög grad obundet till plasmaproteiner (bunden fraktion varierade mellan 3 och 7 % i plasma). Fampridin har en distributionsvolym på cirka 2,6 l/kg. Fampridin är inte ett substrat för P-glykoprotein.

Metabolism

Fampridin metaboliseras genom oxidation till 3-hydroxi-4-aminopyridin och konjugeras vidare till 3-hydroxi-4-aminopyridinsulfat. Ingen farmakologisk aktivitet har setts för fampridinmetaboliterna mot valda kaliumkanaler *in vitro*.

3-hydroxyleringen av fampridin till 3-hydroxi-4-aminopyridin av humana levermikrosomer verkar katalyseras av cytokrom P450 2E1 (CYP2E1).

Det fanns bevis för att CYP2E1 hämmades direkt av fampridin vid 30 μ M (cirka 12 % hämning), vilket är cirka 100 gånger den genomsnittliga fampridinkoncentrationen som uppmätts i plasma för 10 mg-tabletten.

Behandling med fampridin av odlade humana hepatocyter hade liten eller ingen effekt på induktionen av CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1- och CYP3A4/5-enzymaktivitet.

Eliminering

Den främsta elimineringsvägen för fampridin är utsöndring via njurarna, varvid cirka 90 % av dosen återfinns i urinen som moderläkemedel inom 24 timmar. Njurclearance (CLR 370 ml/min) är avsevärt högre än den glomerulära filtreringshastigheten på grund av den kombinerade glomerulära filtreringen och aktiv utsöndring av den renala OCT2-transportören. Fekal utsöndring svarar för mindre än 1 % av den administrerade dosen.

Fampridin karakteriseras av linjär (dosproportionell) farmakokinetik med en terminal elimineringshalveringstid på cirka 6 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och, i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökar proportionellt med dosen. Det finns inget belägg för kliniskt relevant ackumulering av fampridin i den rekommenderade dosen hos patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion förekommer ackumulering i relation till graden av funktionsnedsättning.

Särskilda populationer

Äldre

Fampridin utsöndras främst oförändrat via njurarna och eftersom det är känt att kreatininclearance minskar med åldern rekommenderas övervakning av njurfunktionen hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Fampridin elimineras främst via njurarna som oförändrat läkemedel varför njurfunktionen ska kontrolleras hos patienter som kan ha nedsatt njurfunktion. Patienter med lindrig njurfunktionsnedsättning kan förväntas ha cirka 1,7 till 1,9 gånger de fampridinkoncentrationer som uppnås av patienter med normal njurfunktion. Fampridin får inte administreras till patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fampridin har studerats i toxicitetsstudier med upprepad oral dosering på flera djurarter.

Negativa effekter av oralt administrerat fampridin uppkom snabbt, oftast inom de första 2 timmarna efter dosering. Tydliga kliniska effekter efter höga engångsdoser eller upprepade lägre doser var likartade hos alla studerade arter och omfattade tremor, konvulsioner, ataxi, dyspné, dilaterade pupiller, total utmattnings, onormal röst, ökad respiration och ökad salivutsöndring. Onormal gång och hyperexcitabilitet iaktogs också. Dessa kliniska effekter var inte oväntade och representerar överdriven farmakologi hos fampridin. Dessutom iaktogs enstaka fall av fatala urinvägsobstruktioner hos råttor. Den kliniska relevansen av dessa fynd återstår att klarlägga, men ett orsakssamband med fampridinbehandling kan inte uteslutas.

I reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner iaktogs minskad vikt och livsduglighet hos foster och avkomma vid maternellt toxiska doser. Någon ökad risk för missbildningar eller negativa effekter på fertiliteten noterades dock inte.

I en serie *in vitro*- och *in vivo*-studier visade fampridin inte någon potential för att vara mutagent, klastogent eller karcinogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

hypromellos
mikrokristallin cellulosa
kolloidal vattenfri kiseldioxid
magnesiumstearat.

Filmdragering

hypromellos
titandioxid
makrogol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium med torkmedel/ aluminium blister i kartonger om

14 x 1 (endosblister) depottabletter

28 x 1 (endosblister) depottabletter

56 x 1 (endosblister) depottabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37323

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 juli 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.4.2023