

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fampridin Zentiva 10 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 10 mg Fampridin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis cremefarbene, ca. 13 mm x 8 mm große, ovale Filmtablette mit der Prägung „L10“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fampridin Zentiva wird angewendet zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung (EDSS 4-7).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fampridin Zentiva ist verschreibungspflichtig und die Behandlung muss durch einen in der Behandlung von MS erfahrenen Arzt überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt je eine 10 mg Tablette zweimal täglich, im Abstand von 12 Stunden (eine Tablette morgens und eine Tablette abends). Fampridin Zentiva darf nicht häufiger oder in höheren Dosen als empfohlen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Tabletten sind auf nüchternen Magen einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Beginn und Beurteilung der Behandlung mit Fampridin Zentiva

- Die Erstverordnung sollte auf zwei bis vier Wochen Therapie begrenzt sein, da ein klinischer Behandlungserfolg im Allgemeinen innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fampridin Zentiva erkennbar sein sollte.

- Zur Beurteilung der Verbesserung nach zwei bis vier Wochen wird die Bewertung der Gehfähigkeit, z. B. durch die Durchführung des *Timed 25 Foot Walk*-Test (T25FW), oder die Anwendung der Bewertungsskala MSWS-12 (*Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale*) empfohlen. Wenn keine Verbesserung beobachtet wird, sollte Fampridin Zentiva abgesetzt werden.
- Fampridin Zentiva sollte abgesetzt werden, wenn Patienten keine positive Wirkung berichten.

Wiederholte Beurteilung der Behandlung mit Fampridin Zentiva

Wenn der Arzt beobachtet, dass sich die Gehfähigkeit wieder verschlechtert, sollte er eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht ziehen und die Wirkung von Fampridin Zentiva erneut bewerten (siehe oben). Die Neubewertung sollte ein Absetzen von Fampridin Zentiva und eine Beurteilung der Gehfähigkeit umfassen. Fampridin Zentiva sollte abgesetzt werden, wenn Patienten keine weiteren positiven Wirkungen auf das Gehen erfahren.

Versäumte Dosis

Das empfohlene Dosierschema sollte immer eingehalten werden. Wenn eine Dosis versäumt wird, darf keine doppelte Dosis eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Fampridin Zentiva die Nierenfunktion überprüft werden. Zur Erkennung einer etwaigen Nierenfunktionsstörung wird bei älteren Patienten eine laufende Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Fampridin ist bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fampridin bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Fampridin Zentiva ist zum Einnehmen.

Die Tablette muss im Ganzen geschluckt werden. Sie darf nicht geteilt, zerdrückt, aufgelöst, gelutscht oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Fampridin (4-Aminopyridin) enthalten.

Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder Patienten, die gegenwärtig an Krampfanfällen leiden.

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min).

Gleichzeitige Behandlung mit Fampridin und Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2), wie z. B. Cimetidin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko für Krampfanfälle

Die Behandlung mit Fampridin erhöht das Risiko für Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.8).

Fampridin muss bei Vorliegen von Faktoren, die die Krampfanfallsschwelle herabsetzen können, mit Vorsicht angewandt werden.

Fampridin Zentiva muss bei Patienten, die während der Behandlung einen Krampfanfall erleiden, abgesetzt werden.

Nierenfunktionsstörung

Fampridin wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Patienten mit Nierenfunktionsstörung haben höhere Plasmakonzentrationen, die zu vermehrten unerwünschten Reaktionen, insbesondere zu neurologischen Wirkungen, führen. Die Bestimmung der Nierenfunktion vor der Behandlung und ihre regelmäßige Kontrolle während der Behandlung wird für alle Patienten empfohlen (insbesondere für ältere Patienten, deren Nierenfunktion eingeschränkt sein kann). Die Kreatinin-Clearance kann mit der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Fampridin Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung verordnet wird oder Patienten, die Arzneimittel anwenden, die OCT2-Substrate sind, wie z.B. Carvedilol, Propranolol und Metformin.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung gab es Berichte über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion), wobei der Großteil dieser Fälle in der ersten Behandlungswoche auftrat. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte. Bei Auftreten einer anaphylaktischen oder sonstigen schweren allergischen Reaktion sollte Fampridin Zentiva abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Fampridin ist bei Patienten mit kardiovaskulären Rhythmusstörungen und sinuatrialen oder atrioventrikulären Erregungsleitungsstörungen mit Vorsicht anzuwenden (diese Wirkungen sind bei einer Überdosierung zu beobachten). Für diese Patientengruppe liegen nur begrenzte Informationen zur Sicherheit vor.

Das vermehrte Auftreten von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen unter Fampridin kann zu einem erhöhten Sturzrisiko führen. Patienten sollten bei Bedarf Gehhilfen benutzen.

In klinischen Studien wurden bei 2,1 % der mit Fampridin behandelten Patienten niedrige Leukozytenzahlen festgestellt, verglichen mit 1,9 % der Patienten unter Placebo. Ferner wurden in den klinischen Studien Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine erhöhte Infektionsrate sowie eine Beeinträchtigung der Immunantwort können nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Fampridin (4-Aminopyridin) enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fampridin wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden, wobei die aktive Nierenausscheidung ca. 60 % ausmacht (siehe Abschnitt 5.2). OCT2 ist der für die aktive Ausscheidung von Fampridin verantwortliche Transporter. Daher ist die gleichzeitige Behandlung mit Fampridin und OCT2-Inhibitoren, wie z.B. Cimetidin, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und es wird vor gleichzeitiger Anwendung von Fampridin und Arzneimitteln, die Substrate von OCT2 sind, wie beispielsweise Carvedilol, Propranolol und Metformin, gewarnt (siehe Abschnitt 4.4).

Interferon:

Fampridin wurde gleichzeitig mit Interferon-beta angewendet, ohne dass pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet wurden.

Baclofen:

Fampridin wurde gleichzeitig mit Baclofen angewendet, ohne dass pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fampridin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fampridin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fampridin beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fampridin Zentiva während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fampridin Zentiva hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8)

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Fampridin wurde in randomisierten kontrollierten klinischen Studien, in offenen Langzeitstudien und nach der Markteinführung beurteilt.

Unerwünschte Reaktionen sind meistens neurologischer Art und umfassen Krampfanfälle, Schlaflosigkeit, Angst, Gleichgewichtsstörungen, Schwindelgefühl, Parästhesien, Tremor, Kopfschmerzen und Asthenie. Dies entspricht der pharmakologischen Wirkung von Fampridin. Unter den Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Studien an Patienten mit Multipler Sklerose, die Fampridin in der empfohlenen Dosis erhielten, berichtet wurden, hatte Harnwegsinfektion die höchste Inzidenz (bei ca. 12 % der Patienten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind untenstehend nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse SOC	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion ¹ Influenza ¹ Nasopharyngitis ¹ Virusinfektion ¹	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie Angioödem Überempfindlichkeit	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Angst	Häufig Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerz Gleichgewichtsstörung Vertigo Parästhesie Tremor Krampfanfall ² Trigeminusneuralgie ³	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen Tachykardie	Häufig Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie ⁴	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Pharyngolaryngealschmerzen	Häufig Häufig

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Obstipation Dyspepsie	Häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag Urtikaria	Gelegentlich Gelegentlich
Skellett-, Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Brustkorbbeschwerden ⁴	Häufig Gelegentlich

¹ Siehe Abschnitt 4.4.

² Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

³ Umfasst sowohl De-novo-Symptome als auch Exazerbation einer bestehenden Trigeminalneuralgie

⁴ Diese Symptome wurden im Rahmen einer Überempfindlichkeit beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Nach Markteinführung gab es Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie), die zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen auftraten: Dyspnoe, Brustkorbbeschwerden, Hypotonie, Angioödem, Ausschlag und Urtikaria. Weitere Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen sind in den Abschnitten 4.3 und 4.4 enthalten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Akute Symptome einer Überdosierung mit Fampridin entsprachen einer Erregung des zentralen Nervensystems und schlossen Verwirrtheit, Zittern, Diaphoresis, Krampfanfälle und Amnesie ein.

Das Zentralnervensystem betreffende Nebenwirkungen, die bei hohen Dosen von 4-Aminopyridin auftraten, waren Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Status epilepticus, unwillkürliche und choreoathetoide Bewegungen. Andere Nebenwirkungen bei hohen Dosen waren Herzrhythmusstörungen (beispielsweise supraventrikuläre Tachykardie und Bradykardie) und ventrikuläre Tachykardie als Folge einer möglichen QT-Verlängerung. Es liegen auch Berichte über Hypertonie vor.

Behandlung

Patienten, die eine Überdosis eingenommen haben, sollten unterstützend behandelt werden. Wiederholte Krampfanfälle sollten mit Benzodiazepinen, Phenytoin oder anderen angemessenen Maßnahmen gegen akute Krampfanfälle behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem
ATC-Code: N07XX07

Pharmakodynamische Wirkungen

Fampridin ist ein Kaliumkanalblocker. Durch Blockierung der Kaliumkanäle verringert Fampridin das Austreten von Ionenstrom durch diese Kanäle, verlängert so die Repolarisation und verstärkt die Aktionspotentialbildung in demyelinisierten Axonen sowie die neurologische Funktion. Vermutlich werden durch die Verstärkung der Aktionspotentialbildung mehr Impulse im zentralen Nervensystem weitergeleitet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden drei randomisierte, placebokontrollierte konfirmatorische Doppelblindstudien der Phase III (MS-F203, MS-F204 und 218MS305) durchgeführt. Der Responderanteil war von der immunmodulatorischen Begleittherapie (u. a. mit Interferonen, Glatirameracetat, Fingolimod und Natalizumab) unabhängig. Fampridin wurde in einer Dosis von 10 mg zweimal täglich angewendet.

Studien MS-F203 und MS-F204

Der primäre Endpunkt in den Studien MS-F203 und MS-F204 war die Ansprechrate im Hinblick auf die Gehgeschwindigkeit, gemessen mit dem „Timed 25 Foot Walk“-Test (T25FW). Ein Responder war definiert als Patient, der bei mindestens drei von vier möglichen Kontrollen in der Doppelblindphase eine konsistent höhere Gehgeschwindigkeit zeigte, als im Vergleich zu dem bei fünf Kontrollen ohne Behandlung erreichten Höchstwert.

Im Vergleich zu Placebo wurden signifikant mehr Patienten, die mit Fampridin 10 mg zweimal täglich behandelt wurden, als Responder gewertet (MS-F203: 34,8 % vs. 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % vs. 9,3 %, $p < 0,001$).

Bei Patienten, die auf Fampridin ansprachen, erhöhte sich die Gehgeschwindigkeit durchschnittlich um 26,3 % vs. 5,3 % unter Placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) und 25,3 % vs. 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204).

Die Verbesserung zeigte sich rasch (innerhalb weniger Wochen) nach Beginn der Behandlung mit Fampridin.

Es wurden statistisch und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Gehfähigkeit beobachtet, wobei die Messung auf der 12 Elemente umfassenden Gehskala für Multiple Sklerose erfolgte.

Tabelle 2: Studien MS-F203 und MS-F204

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg zweimal täglich	Placebo	Fampridin 10 mg zweimal täglich
Anzahl Patienten	72	224	118	119
Stetige Verbesserung	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Unterschied		26,5 %		33,5 %
KI ₉₅ %		17,6 %; 35,4 %		23,2 %; 43,9 %
p-Wert		< 0,001		< 0,001
≥ 20 % Verbesserung	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Unterschied		20,6 %		19,2 %
KI ₉₅ %		11,1 %; 30,1 %		8,5 %; 29,9 %
p-Wert		< 0,001		< 0,001
Gehgeschwindigkeit Fuß/Sek.	Fuß pro Sek.	Fuß pro Sek.	Fuß pro Sek.	Fuß pro Sek.
Ausgangswert	2,04	2,02	2,21	2,12
Endpunkt	2,15	2,32	2,39	2,43
Veränderung	0,11	0,30	0,18	0,31
Unterschied		0,19		0,12
p-Wert		0,010		0,038
Durchschnittliche Veränderung in %	5,24	13,88	7,74	14,36
Unterschied		8,65		6,62
p-Wert		< 0,001		0,007
MSWS-12-Wert (Mittelwert, SEM)				
Ausgangswert	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Durchschnittliche Veränderung	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Unterschied		2,83		3,65
p-Wert		0,084		0,021
LEMMT (Mittelwert, SEM) (Manueller Muskeltest der unteren Extremitäten)				
Ausgangswert	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Durchschnittliche Veränderung	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Unterschied		0,08		0,05
p-Wert		0,003		0,106
Ashworth-Score (Test auf Muskel- Spastizität)				
Ausgangswert	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Durchschnittliche Veränderung	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Unterschied		0,10		0,10
p-Wert		0,021		0,015

Studie 218MS305

Die Studie 218MS305 wurde an 636 Patienten mit Multipler Sklerose und Gehbehinderung durchgeführt. Die Dauer der doppelblinden Behandlung betrug 24 Wochen. Im Anschluss an die Behandlung erfolgte eine 2-wöchige Nachbeobachtung. Der primäre Endpunkt war eine Verbesserung der Gehfähigkeit, gemessen als Anteil an Patienten mit einer mittleren Verbesserung des MSWS-12-Wertes um ≥ 8 Punkte gegenüber dem Ausgangswert über eine Zeitdauer von 24 Wochen. In dieser Studie bestand ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und im Vergleich zu den mit Placebo kontrollierten Patienten zeigte ein größerer Anteil der mit Fampridin behandelten Patienten eine Verbesserung der Gehfähigkeit (relatives Risiko von 1,38 (95 % KI: [1,06; 1,70])). Die Verbesserungen zeigten sich im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung und verschwanden wieder innerhalb von 2 Wochen nach dem Absetzen der Behandlung.

Die mit Fampridin behandelten Patienten zeigten außerdem eine statistisch signifikante Verbesserung beim *Timed Up and Go* (TUG)-Test, einem Test zur Beurteilung des statischen und dynamischen Gleichgewichts und der körperlichen Mobilität. Bei diesem sekundären Endpunkt erreichte ein größerer Anteil der mit Fampridin behandelten Patienten eine mittlere Verbesserung der TUG- Geschwindigkeit um ≥ 15 % gegenüber dem Ausgangswert über eine Zeitdauer von 24 Wochen verglichen mit Placebo. Der Unterschied bei der Berg-Balance-Skala (BBS, einer Skala zur Bewertung des statischen Gleichgewichts) war statistisch nicht signifikant.

Darüber hinaus zeigten Patienten mit Fampridin-Behandlung eine statistisch signifikante mittlere Verbesserung des Körper-Scores der *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29) im Vergleich zu Placebo (LSM-Unterschied -3,31, $p < 0,001$).

Tabelle 3: Studie 218MS305

24-Wochen-Zeitraum	Placebo N = 318*	Fampridin 10 mg zweimal täglich N = 315*	Unterschied (95% KI) p – Wert
Anteil an Patienten mit einer mittleren Verbesserung des MSWS-12-Scores um ≥ 8 Punkte gegenüber dem Ausgangswert	34 %	43 %	Risikodifferenz: 10,4 % (3 %; 17,8 %) 0,006
MSWS-12-Wert Ausgangswert Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22; -2,06) <0,001
TUG Anteil an Patienten mit einer mittleren Verbesserung der TUG-Geschwindigkeit um ≥ 15 %	35 %	43%	Risikodifferenz: 9,2 % (0,9 %; 17,5 %) 0,03
TUG Ausgangswert Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07

MSIS-29 Körperscore Ausgangswert Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13; -1,50) <0,001
BBS-Wert Ausgangswert Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

*Intent-to-Treat-Kollektiv = 633; LSM = Mittelwert der kleinsten Quadrate

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Fampridin enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Multipler Sklerose mit Gehbehinderung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral angewendetes Fampridin wird schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Fampridin hat eine geringe therapeutische Breite. Die absolute Bioverfügbarkeit von Fampridin Retardtabletten wurde nicht untersucht, aber die relative Bioverfügbarkeit (im Vergleich zu einer wässrigen oralen Lösung) beträgt 95 %. Die Retardtablette bewirkt eine Verzögerung der Resorption von Fampridin, was sich durch einen langsameren Anstieg zu einer niedrigeren Spitzenkonzentration ohne Auswirkung auf die Resorptionsrate bemerkbar macht.

Bei Einnahme von Fampridin Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln beträgt die Verringerung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) von Fampridin ca. 2-7 % (10 mg Dosis). Es ist nicht davon auszugehen, dass die geringe Abnahme der AUC die therapeutische Wirksamkeit herabsetzt. C_{max} steigt aber um 15-23 %. Da es einen klaren Zusammenhang zwischen C_{max} und dosisbedingten Nebenwirkungen gibt, wird empfohlen, Fampridin auf nüchternen Magen einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Fampridin ist ein lipidlösliches Arzneimittel, das leicht die Blut-Hirn-Schranke passiert. Fampridin ist größtenteils nicht an Plasmaproteine gebunden (der gebundene Anteil im Humanplasma schwankte zwischen 3-7 %). Fampridin weist ein mittleres Verteilungsvolumen von ca. 2,6 l/kg auf.

Fampridin ist kein Substrat für P-Glykoprotein.

Biotransformation

Fampridin wird beim Menschen durch Oxidation zu 3-Hydroxy-4-Aminopyridin metabolisiert und weiter zu 3-Hydroxy-4-Aminopyridin-Sulfat konjugiert. *In vitro* fand sich keine pharmakologische Wirkung der Fampridin-Metaboliten auf ausgewählte Kaliumkanäle.

Die 3-Hydroxylierung von Fampridin zu 3-Hydroxy-4-Aminopyridin durch menschliche Lebermikrosome schien durch Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) katalysiert zu werden. Es gab Hinweise auf eine direkte Hemmung von CYP2E1 durch eine Fampridin-Konzentration von 30 μ M (ca. 12 % Hemmung), was ungefähr dem 100-fachen der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Fampridin, die für die 10 mg Tablette gemessen wird, entspricht.

Die Behandlung von gezüchteten menschlichen Hepatozyten mit Fampridin hatte geringe oder keine Wirkung auf die CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 oder CYP3A4/5 Enzymaktivitäten.

Elimination

Der Haupteliminationsweg von Fampridin ist die Ausscheidung über die Nieren, wobei ca. 90 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden als unveränderter Wirkstoff im Urin gefunden werden. Die renale Clearance (CLR 370 ml/min) ist aufgrund der kombinierten glomerulären Filtration und aktiven Ausscheidung durch den renalen OCT2-Transporter erheblich größer als die glomeruläre Filtrationsrate. Mit den Fäzes werden weniger als 1 % der verabreichten Dosis ausgeschieden.

Fampridin ist durch eine lineare (dosisproportionale) Pharmakokinetik mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 6 Stunden gekennzeichnet. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und zu einem geringeren Umfang die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nimmt proportional zur Dosis zu. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion gibt es bei Einnahme in der empfohlenen Dosis keine Hinweise auf eine klinisch relevante Akkumulation von Fampridin. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erfolgt die Akkumulation relativ zum Grad der Funktionsstörung.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Fampridin wird überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden, und da sich die Kreatinin-Clearance bekanntermaßen mit zunehmendem Alter verringert, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion bei älteren Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche:

Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Fampridin wird primär als unveränderter Wirkstoff über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten, deren Nierenfunktion beeinträchtigt sein könnte, sollte deshalb die Nierenfunktion kontrolliert werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Konzentrationen von Fampridin bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ca. 1,7- bis 1,9-mal höher sind als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Fampridin Zentiva ist bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) kontraindiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Fampridin wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung oraler Dosen an mehreren Tierspezies untersucht.

Nebenwirkungen nach oral verabreichtem Fampridin traten schnell ein, am häufigsten innerhalb der ersten 2 Stunden nach Verabreichung. Die klinischen Symptome nach hohen Einzeldosen oder wiederholten niedrigeren Dosen waren bei allen untersuchten Spezies ähnlich und umfassten Tremor, Krämpfe, Ataxie, Dyspnoe, erweiterte Pupillen, Entkräftung, abnormale Vokalisierung, beschleunigte Atmung und übermäßige Speichelbildung. Gangauffälligkeiten und Übererregbarkeit wurden ebenfalls beobachtet. Diese klinischen Symptome waren nicht unerwartet und sind auf die übersteigerte pharmakologische Wirkung von Fampridin zurückzuführen. Darüber hinaus wurden bei Ratten einzelne Fälle von tödlich verlaufenden Harnwegsobstruktionen beobachtet. Die

klinische Relevanz dieser Befunde muss noch geklärt werden, aber ein ursächlicher Zusammenhang mit der Behandlung mit Fampridin kann nicht ausgeschlossen werden.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen wurden bei Dosen, die für die Mütter toxisch waren, Gewichtsreduktion und verminderte Lebensfähigkeit der Föten und Nachkommen beobachtet. Es wurde jedoch kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

In einer Reihe von Studien, *in vitro* und *in vivo*, zeigte Fampridin kein mutagenes, klastogenes oder karzinogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit Aluminiumfolie/Aluminiumfolie mit integrierter Trockenmittelschicht

14, 28, 56, 98, 196 Retardtabletten

14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 98 x 1 (Einzeldosis-Blisterpackungen) Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
Brüningstr. 50
65926 Frankfurt am Main

Postadresse
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

2206276.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig