

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAMPRİMES 10 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet 10 mg fampiridin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz ila kırık beyaz, bikonveks oval şeklinde, bir tarafında R10 baskılı film kaplı tabletler. Diğer tarafında kabartma yoktur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FAMPRİMES, yürüme güçlüğü yaşayan yetişkin Multipl Skleroz hastalarında yürümenin iyileştirilmesi için endikedir (EDSS 4-7).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

FAMPRİMES tedavisi, MS konusunda uzman hekimlerin reçetesi ve gözetimi altında gerçekleştirilmek üzere sınırlandırılmıştır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 12 saat arayla günde iki defa (bir tablet sabah ve bir tablet akşam olmak üzere) alınan 10 mg'lık tek tablet şeklindedir. FAMPRİMES önerilenden daha sık veya daha yüksek dozda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Tabletler aç karnına alınmalıdır. (Bkz. Bölüm 5.2).

FAMPRİMES tedavisinin başlatılması ve değerlendirilmesi:

- Klinik faydanın sağlanıp sağlanmadığı genellikle FAMPRİMES tedavisine başlandıktan sonraki iki ila dört hafta içinde tespit edildiği için başlangıç reçetesi iki ila dört hafta ile sınırlandırılmalıdır.
- İki ila dört hafta içindeki gelişimin değerlendirilmesi için yürüme yeteneği değerlendirmesi, örneğin Zamanlı 25 Adım Yürüme Testi (T25FW) ya da On İki Maddeli Multipl Skleroz Yürüme Skalası (MSWS-12) önerilmektedir. Herhangi bir iyileşme gözlenmezse FAMPRİMES kullanımı sonlandırılmalıdır.
- Hasta tarafından fayda görüldüğü bildirilmemişse FAMPRİMES kullanımı sonlandırılmalıdır.

FAMPRİMES tedavisinin yeniden değerlendirilmesi:

Yürüme yeteneğinde bir gerileme gözlenirse, hekim tarafından FAMPRİMES'in yararı yeniden değerlendirilmeli ve tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (yukarıda belirtilen "FAMPRİMES tedavisinin başlatılması ve değerlendirilmesi" bölümüne bakınız). Yeniden değerlendirme, FAMPRİMES'in kesilmesini ve yürüme yeteneği değerlendirmesinin yapılmasını içermelidir.

Hastanın yürütmesinde daha fazla iyileşme görülmemesi halinde FAMPRIMES kullanımı sonlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

FAMPRIMES ağızdan kullanım içindir. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli, eritilmemeli, emilmemeli ve çiğnenmemelidir.

Unutulan doz:

Her zaman uygulanan doz rejimi izlenmelidir. Bir doz unutulduğu zaman çift doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

FAMPRIMES, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi <80 mL/dk) hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığı düşünülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

0 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda FAMPRIMES'in güvenlilik ve etkililiği bildirilmemiştir. Bu konuda hiçbir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

FAMPRIMES ile tedaviye başlamadan önce yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Herhangi bir böbrek fonksiyonunun bozukluğunu tespit etmek için böbrek fonksiyonlarının izlenmesi yaşlılarda önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Fampiridine ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık bulunması
- Fampiridin (4-aminopiridin) içeren başka bir ilaçla eş zamanlı tedavi
- Nöbet geçmişi olan veya nöbet geçirmekte olan hastalar
- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi <50 mL/dk) hastalar
- FAMPRIMES'in Organik Katyon Taşıyıcı 2 (OCT2) inhibitörü (simetidin gibi) ilaçlar ile birlikte kullanımı.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbet riski

FAMPRIMES tedavisi nöbet riskini arttırmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8).

FAMPRIMES nöbet geçirme eşiğini düşürebilen herhangi bir faktörün varlığında dikkatli uygulanmalıdır.

Tedavi sırasında nöbet geçiren hastalarda FAMPRIMES kullanımı sonlandırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

FAMPRIMES değişikliğe uğramadan, çoğunlukla böbrekler tarafından atılmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, artmış yan etkilerle özellikle nörolojik etkilerle ilişkilendirilen yüksek plazma konsantrasyonu gözlenmiştir. Tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonunun belirlenmesi ve tedavi boyunca düzenli izlenmesi bütün hastalarda (özellikle böbrek fonksiyonunda azalma olabilen yaşlı hastalarda) önerilmektedir. Kreatinin klirensi Crockroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanabilmektedir.

FAMPRIMES, karvedilol, propranolol ve metformin gibi OCT2 substratı olan ilaçları kullanan ya da hafif böbrek yetmezliği olan hastalara reçetelendirildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Hipersensitivite reaksiyonları

Pazarlama sonrası deneyimlerde, vakaların çoğunluğu tedavinin ilk haftasında meydana gelen ciddi hipersensitivite reaksiyonları (anaflaktik reaksiyon dahil) bildirilmiştir. Alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalara özel uyarı yapılmalıdır. Eğer anaflaktik bir reaksiyon veya ciddi bir alerjik reaksiyon meydana gelirse FAMPRIMES kullanımı sonlandırılmalı ve yeniden başlanmamalıdır.

Diğer uyarılar ve önlemler

FAMPRIMES, ritim bozukluğu ve sinoatrial veya atrioventriküler iletim bozukluğunun kardiyovasküler semptomları (bu belirtiler aşırı doz alındığında görülmektedir) olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Bu hastalarda güvenlilik bilgisi sınırlıdır.

FAMPRIMES ile görülen artan baş dönmesi ve denge bozukluğu insidansı, düşme riskinin artmasıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle, hastalar gerektiğinde yürüme desteği kullanmalıdır.

Klinik çalışmalarda düşük beyaz kan hücre sayısı, plasebo grubundaki hastaların %1,9'unda görülmesine karşın FAMPRIMES kullanan hastaların %2,1'inde görülmüştür. Enfeksiyonlar klinik çalışmalarda görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8) ve enfeksiyon oranındaki artış ve immün cevap bozukluğu dışlanamaz.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Fampiridin (4-aminopiridin) içeren diğer ilaçlarla eş zamanlı tedavi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Fampiridin yaklaşık %60'lık kısmı aktif renal sekresyon ile öncelikli olarak böbrekler üzerinden atılmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). OCT2, fampiridin aktif sekresyonundan sorumlu taşıyıcıdır. Bu nedenle, fampiridin OCT2 inhibitörü olan ilaçlarla (örneğin simetidin) birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) ve fampiridin, OCT2 substratı ilaçlarla (örneğin karvedilol, propranolol ve metformin) birlikte kullanımına dikkat edilmelidir.

İnterferon: Fampiridin interferon-beta ile birlikte kullanılmış ve herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Baklofen: Fampiridin baklofen ile birlikte uygulanmış ve herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yeterli veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FAMPRIMES'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda fampiridinin kullanımı hakkında sınırlı miktarda veri bulunmaktadır.

Hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Dolayısıyla önlem olarak gebelikte FAMPRIMES kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Fampiridinin insanlarda ve hayvanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Fampiridinin süt ile atılımına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle emzirme dönemindeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. FAMPRIMES'in emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fertilite üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FAMPRIMES sersemliğe neden olabileceği için, araç veya makine kullanımı üzerinde orta düzeyde etki göstermektedir. Hastalara araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarı yapılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

FAMPRIMES'in güvenliliği, randomize edilmiş kontrollü klinik çalışmalarda, uzun süreli açık çalışmalarda ve pazarlama sonrası düzenlemelerde değerlendirilmiştir.

Tanımlanan advers reaksiyonlar; çoğunlukla nörolojiktir ve nöbet, insomnia, anksiyete, denge bozukluğu, sersemlik, oarestezi, tremor, baş ağrısı ve asteniye içermektedir. Bu etkiler fampiridinin farmakolojik aktivitesiyle uyumludur. Önerilen dozda FAMPRIMES verilen Multipl Skleroz hastalarında gerçekleştirilen plasebo kontrollü deneylerde en sık karşılaşılan yan etki idrar yolu enfeksiyonlarıdır (hastaların yaklaşık %12'sinde).

Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve mutlak görülme sıklığına göre belirtilmiştir. Görülme sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın (\geq

1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila < 1/100); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerle hesaplanamamaktadır). Her görülme sıklığı grubunda advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

MedDRA SOC	Advers Reaksiyon	Görülme sıklığı kategorisi
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	İdrar yolu enfeksiyonu ¹ İnfluenza ¹ Nazofarenjit ¹ Viral enfeksiyon ¹	Çok yaygın Yaygın Yaygın Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaksi Anjiyoödem Hipersensitivite	Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Psikiyatrik hastalıklar	Insomnia Anksiyete	Yaygın Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik Baş ağrısı Denge bozukluğu Vertigo Parestezi Tremor Nöbet ² Trigeminal nevralsi ³	Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyon Taşikardi	Yaygın Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon ⁴	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne Faringolaaringeal ağrı	Yaygın Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Kusma Konstipasyon Dispeps	Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü Ürtiker	Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni Göğüs rahatsızlığı ²	Yaygın Yaygın olmayan

¹ Bkz. Bölüm 4.4

² Bölüm 4.3 ve 4.4

³ Hem *de novo* semptomları hem de mevcut trigeminal nevralsinin alevlenmesini içerir.

⁴ Bu semptomlar, aşırı duyarlılık bağlamında gözlenmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Hipersensitivite

Pazarlama sonrası deneyimlerde, aşağıda yer alan bulgulardan biri veya birkaçıyla birlikte hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi dahil) bildirilmiştir; dispne, göğüs rahatsızlığı, hipotansiyon, anjiyoödem, döküntü ve ürtiker. Hipersensitivite reaksiyonları hakkında daha fazla bilgi için lütfen bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: www.titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

FAMPRIMES'in doz aşımına bağlı akut semptomları, merkezi sinir sistemi eksitasyonu ile uyumludur ve konfüzyon, ürkeklik, diaforez, nöbet ve amnezi semptomlarını içermektedir.

4-aminopiridinin yüksek dozlarında merkezi sinir sistemi yan etkileri, konfüzyon, nöbet, status epileptikus, istemsiz koreoatetoid hareketleri içermektedir. Yüksek doz verilmesi halinde görülen diğer yan etkiler arasında, kardiyak aritmiler (örneğin, supraventriküler taşikardi ve bradikardi) ve olası QT uzamasının bir sonucu olarak gelişen ventriküler taşikardi yer almaktadır. Ayrıca hipertansiyon vakaları da bildirilmiştir.

Tedavi

Aşırı doz almış hastalara destek tedaviler uygulanmalıdır. Tekrarlayan nöbet durumunda hastalara benzodiazepin, fenitoin veya uygun başka bir akut nöbet önleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer sinir sistemi ilaçları
ATC kodu: N07XX07.

Farmakodinamik etkiler

FAMPRIMES bir potasyum kanal blokörüdür. FAMPRIMES potasyum kanallarını bloke ederek iyon akımının bu kanallardan sızmasını azaltmaktadır ve bu sayede repolarizasyon uzamaktadır. Böylece demiyelinize aksonlarda aksiyon potansiyeli oluşumunu ve nörolojik fonksiyonları iyileştirmektedir. Aksiyon potansiyeli oluşumunu arttırarak, merkezi sinir sisteminde daha fazla uyarımın oluşmasını sağlayabildiği tahmin edilmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Üç adet faz III, randomize edilmiş, çift körlü, plasebo kontrollü doğrulama çalışması (MS-F203 ve MS-F204 ve 218MS305) gerçekleştirilmiştir. Yanıt verenlerin oranı, eş zamanlı kullanılan immünomodülatör tedaviden (interferonlar, glatiramer asetat, fingolimod ve natalizumab dahil) bağımsızdır. Fampiridin dozu günde iki kez 10 mg'dır.

Çalışma MS-F203 ve MS-F204

Çalışma MS-F203 ve MS-F204'te primer sonlanım noktası Zamanlı 25 Adım Yürüme Testi (T25FW) ile ölçülen yürüme hızına yanıtı hasta oranıdır. Yanıt veren hasta, tedavi dışı beş ziyaretin maksimum değeri kıyaslanarak çift kör çalışma dönemindeki olası dört ziyaretten en az üçünde tutarlı bir şekilde daha yüksek yürüme hızı sergileyen hasta olarak tanımlanmıştır. Plaseboyla karşılaştırıldığında fampiridin ile tedavi edilen hastaların daha büyük kısmı yanıt veren hasta grubunda yer almıştır (MS-F203: %34,8'e karşılık %8,3, p<0,001; MS-F204: %42,9'a karşılık %9,3, p<0,001).

Fampiridin tedavisine yanıt veren hastaların yürüme hızında ortalama olarak plaseboya göre %26,3'e karşılık %5,3 oranında (p<0,001) (MS-F203) ve %25,3'e karşılık %7,8 oranında (p<0,001) (MS-F204) iyileşme yaşanmıştır. Yaşanan iyileşme fampiridin kullanmaya başladıktan sonra hızlı (birkaç hafta içinde) biçimde görülmüştür.

12- maddeli Multipl Skleroz Yürüme Skalası ile ölçülen yürümede istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı gelişme kaydedilmiştir.

Tablo1: Çalışma MS-F203 ve MS-F204

ÇALIŞMA *	MS-F203		MS-F204	
	Plasebo	Fampiridin Günde iki defa 10 mg	Plasebo	Fampiridin Günde iki defa 10 mg
Katılımcı sayısı	72	224	118	119
Tutarlı iyileşme	%8,3	%34,8	%9,3	%42,9
Fark		%26,5		%33,5
GA _{%95}		%17,6, %35,4		%23,2, %43,9
P değeri		<0,001		<0,001
≥ %20 iyileşme	%11,1	%31,7	%15,3	%34,5
Fark		%20,6		%19,2
GA _{%95}		%11,1, %30,1		%8,5, %29,9
P değeri		<0,001		<0,001
Yürüme hızı Adım/saniye	Adım/sn.	Adım/sn.	Adım/sn.	Adım/sn.
Başlangıç noktası	2,04	2,02	2,21	2,12
Sonlanım noktası	2,15	2,32	2,39	2,43
Değişim miktarı	0,11	0,3	0,18	0,31
Fark		0,19		0,12
p-değeri		0,01		0,038
% olarak Ortalama Değişim	5,24	13,8	7,74	14,36
Fark		8,65		6,62
p-değeri		<0,001		0,007
MSWS-12-puanlı (ortalama,sem) (Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği)				
Başlangıç noktası	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,9)	73,81 (1,87)
Ortalama değişim	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,2)

Fark	2,83		3,65	
p-değeri	0,084		0,021	
LEMMT(ortalama, sem)(Alt Ekstremité Manuel Kas Testi)				
Başlangıç noktası	3,92 (0,07)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Ortalama değişim	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Fark	0,08		0,05	
p-değeri	0,003		0,106	
Ashworth Skoru (Kas spastisitesi için bir test)				
Başlangıç noktası	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Ortalama değişim	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Fark	0,1		0,1	
p-değeri	0,021		0,015	

Çalışma 218MS205

Çalışma 218MS305, multipl sklerozlu ve yürüme güçlüğü yaşanan 636 denekte yürütülmüştür. Çift kör tedavinin süresi, 2 hafta tedavi sonrası takiple birlikte 24 haftadır. Primer sonlanım noktası, 24 haftada temel MSWS-12 skorundan ortalama ≥ 8 puan iyileşme gösteren hastaların oranı olarak ölçülen, yürüme yeteneğindeki gelişmeydi. Bu çalışmada, istatistiksel anlamda önemli bir tedavi farkı bulunmaktadır; plasebo kontrollü hastalara kıyasla, Fampiridin ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmının yürüme yeteneğinde iyileşme göstermiştir. (1,38 Rölatif risk (%95 GA:[1,06, 1,7])). İyileşme genellikle tedavi başladıktan sonra 2 ila 4 hafta içinde görülür ve tedavi kesildikten sonra 2 hafta içinde ortadan kalkar.

Fampiridin ile tedavi edilen hastalar, statik ve dinamik denge ve fiziksel hareketliliğin bir ölçütü olan Zamanlı Kalk ve Yürü (TUG) testinde istatistiksel olarak önemli bir iyileşme göstermişlerdir. İkincil sonlanım noktası plaseboya kıyasla Fampiridin ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmı 24 haftalık bir periyotta temel TUG hızından ≥ 15 iyileşme göstermiştir. Berg Denge Ölçeği'ndeki fark (BBS; statik dengenin bir ölçütü), istatistiksel olarak önemli değildir.

Ayrıca, Fampiridin ile tedavi edilen hastalar Multipl Skleroz Etki Ölçeği (MSIS-29) fiziksel skorunda plaseboya kıyasla başlangıçtan istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (LSM farkı- 3,31, $p < 0,001$).

Tablo 2: Çalışma 218MS305

24 hafta	Plasebo N=318*	Fampiridin 10 mg BID N=315*	Fark (%95 GA) p-değeri
Başlangıç MSWS skorundan ortalama ≥ 8 puan iyileşme gösteren hastaların oranı	%34	%43	Risk farkı: %10,4 (%3; %17,8) 0,006
MSWS-12 skoru Başlangıç Başlangıç noktasından itibaren görülen iyileşme	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LMS: -4,14 (-6,22; -2,06) < 0,001
TUG TUG hızında ortalama \geq %15 iyileşme gösteren hastaların oranı	%35	%43	Risk farkı: %9,2 (%0,9; %17,5) 0,03
TUG Başlangıç Başlangıç noktasından itibaren görülen iyileşme (sn)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LMS: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
MSIS-29 fiizksel skor Başlangıç Başlangıç noktasından itibaren görülen iyileşme	55,3 -4,68	52,4 -8	LMS: -3,31 (-5,13; -1,5) <0,001
BBS skoru Başlangıç Başlangıç noktasından itibaren görülen iyileşme	40,2 1,34	40,6 1,75	LMS: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

*Tedavi amaçlı popülasyon= 633; LSM= En küçük kareler ortalaması

Avrupa İlaç Ajansı, pediatrik popülasyonların tüm alt gruplarındaki yürüme zorluğu çeken Multipl Skleroz vakalarının Fampiridin ile tedavisine ilişkin çalışma sonuçlarının sunulma zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediatrik hastalarda kullanıma ilişkin bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral olarak uygulanan fampiridin, gastrointestinal sistemden hızlıca ve tamamen emilir. Fampiridin dar bir terapötik indekse sahiptir. Fampiridin uzatılmış salımlı tabletlerin mutlak biyoyararlanımı değerlendirilmemiştir. Ancak, bağıl biyoyararlanımı (sulu bir oral solüsyonla karşılaştırıldığında) %95'tir. Fampiridin uzatılmış salımlı tablet, emilim derecesi üzerinde herhangi bir etki olmaksızın, daha düşük pik konsantrasyonuna daha yavaş yükselerek fampiridin emiliminde bir gecikme göstermektedir.

Fampiridin tabletler yiyecekler ile birlikte alındığında fampiridin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi ($EAA_{0-\infty}$) altında kalan alanındaki azalma yaklaşık %2-7'dir (10mg'lık doz). EAA değerindeki bu küçük azalmanın terapötik etkinlik üzerinde herhangi bir azalmaya neden

olması beklenmemektedir. Ancak, C_{maks} değerinde %15-23 oranında bir artış gözlenir. C_{maks} ve doza bağlı advers reaksiyonlar arasında açık bir ilişki bulunduğu için Fampiridin aç karnına alınması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Fampiridin kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçen yağda çözünen bir tıbbi üründür. Fampiridin plazma proteinlerine bağlanma oranı çok düşüktür (bağlanmış olan kısım insan plazmasında %3-7 arasındadır). Fampiridin dağılım hacmi yaklaşık 2,6 L/kg'dır.

Fampiridin bir P-glikoprotein substratı değildir.

Biyotransformasyon:

Fampiridin insanlarda 3-hidroksi-4-aminopiridine oksidasyonu ve 3-hidroksi-4-aminopiridin sülfata konjugasyonu ile metabolize olmaktadır. *In vitro* ortamda fampiridin metabolitlerinin seçilmiş potasyum kanallarına karşı herhangi bir farmakolojik aktivitesi bulunmamıştır.

Fampiridin insan karaciğer mikrozomları tarafından 3-hidroksi-4-aminopiridine 3-hidroksilasyonunun Sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) tarafından katalizlendiği görülmüştür.

10 mg tablet için ölçülen ortama plazma fampiridin konsantrasyonunun yaklaşık 100 katına karşılık gelen 30 μ M'de fampiridin tarafından CYP2E1'in doğrudan inhibisyonunun gerçekleştiğine (yaklaşık %12 inhibisyon) ilişkin bulgular mevcuttur.

Kültürü yapılmış insan hepatositerinin fampiridin ile tedavisi, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ya da CYP3A4/5 enzim aktivitelerinin inhibisyonunda hiç etki göstermemiştir ya da çok az etki göstermiştir.

Eliminasyon:

Fampiridin eliminasyonu öncelikli olarak böbreklerden yapılmaktadır ve 24 saat içinde ana tıbbi ürünün yaklaşık %90'ı idrarla atılmaktadır. Renal klirens (CLR 370 mL/dk), kombine edilmiş glomerüler filtrasyon ve renal OCT2 taşıyıcısı tarafından gerçekleştirilen aktif ekskresyon nedeniyle glomerüler filtrasyon hızından oldukça yüksektir. Fekal atılan kısım, uygulanan dozun %1'inden daha azına karşılık gelmektedir.

Böbrek fonksiyonları tam olan hastalarda, önerilen dozda alındığında fampiridin akümülyasyonu olduğuna dair klinik bir kanıt yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda akümülyasyon, yetmezlik derecesiyle ilişkili olarak meydana gelmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Fampiridin yaklaşık 6 saatlik terminal eliminasyon yarı ömrüne sahip lineer (doz orantılı) farmakokinetiklerle karakterize edilmektedir C_{maks} -daha düşük oranda olmak üzere- ve EAA dozla orantılı olarak artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Fampiridin değişikliğe uğramaksızın öncelikli olarak böbrek yoluyla atılır ve kreatinin klirensinin yaşla birlikte azalması nedeniyle yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonla ilgili veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Fampiridin, öncelikli olarak böbrek yoluyla değişmemiş tıbbi ürün olarak atılır ve bu nedenle böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilecek hastalarda böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi gerekmektedir. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda ulaşılan konsantrasyona göre yaklaşık 1,7 ile 1,9 kat daha fazla fampiridin konsantrasyonu olması beklenebilir. Fampiridin, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fampiridin'in çeşitli hayvan türleri üzerinde oral yinelenen doz toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Oral olarak kullanılan fampiridine başlangıçta hızlı bir şekilde, daha çok doz alımını takip eden 2 saat içerisinde meydana gelen, advers yanıt alınmıştır. Yüksek tek dozlar veya yinelenen düşük dozlar alındıktan sonra çalışılan tüm türlerde titreme, konvülsiyonlar, ataksi, dispne, pupillerde dilatasyon, halsizlik, anormal ses çıkışı, solunum hızında artış ve aşırı tükürük salgılanması da dahil olmak üzere benzer klinik belirtiler gözlenmiştir. Ayrıca, yürüme bozuklukları ve hipereksitabilite de gözlenmiştir. Bu klinik belirtiler beklenmeyen belirtiler değildir ve fampiridin'in aşırı farmakolojik etkisini temsil etmektedir. Buna ek olarak, fatal üriner sistem tıkanıklıklarına ilişkin tek vaka sıçanlarda gözlenmiştir. Bu bulguların klinik önemi açıklığa kavuşturulmaya çalışılmaktadır ancak bu bulguların fampiridin tedavisi ile nedensel ilişkisi göz ardı edilmemelidir.

Sıçanlar ve tavşanlarda yapılan reproduksiyon toksisite çalışmalarında maternal toksik dozlarda, fetüs ve yavruların kilosunda ve canlılığında azalma görülmüştür. Yine de malformasyon riskinde herhangi bir artış ya da fertilité üstünde advers etkiler görülmemiştir.

In vitro ve *in vivo* bir grup çalışmada fampiridin mutajenik, klastojenik veya karsinojenik olduğuna dair herhangi bir bulgu göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Hipromeloz
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat

Film kaplaması:

Hidroksipropil metil selüloz/Hipromeloz
Titanyum dioksit
Polietilen glikol 400

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FAMPRIMES blister ambalajlarda tedarik edilir.

AL/PVC/PVDC veya desikanlı AL/PVC/PVDC blister ambalajlarda sunulmaktadır.

28 tabletlik veya 56 tabletlik ambalaj büyüklükleri bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/147

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.04.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ