

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAMPYRA 10 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler : Her bir uzatılmış salımlı tablet 10 mg fampiridin içerir.

Yardımcı maddeler : Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Kırık beyaz renkli, film kaplı, oval bikonveks 13x8 mm düz kenarlı, bir tarafında A10 baskılı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

FAMPYRA 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. FAMPYRA önerilenden daha sık veya daha yüksek dozda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Tabletler aç karnına alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

FAMPYRA tedavisinin başlatılması ve değerlendirilmesi:

- Klinik faydanın sağlanıp sağlanmadığı genellikle FAMPYRA 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 FAMPYRA kullanımını sonlandırılmalıdır.

- Hasta tarafından fayda görüldüğü bildirilmemişse FAMPYRA kullanımını sonlandırılmalıdır.

FAMPYRA tedavisinin yeniden değerlendirilmesi:

Yürüme yeteneğinde bir gerileme gözlenirse, hekim tarafından FAMPYRA'nın yararı yeniden değerlendirilmeli ve tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (yukarıda belirtilen "FAMPYRA tedavisinin başlatılması ve değerlendirilmesi" bölümüne bakınız). Yeniden değerlendirme, FAMPYRA'nın kesilmesini ve yürüme yeteneği değerlendirmesinin yapılmasını içermelidir. Hastanın yürümesinde daha fazla iyileşme görülmemesi halinde FAMPYRA kullanımını sonlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

FAMPYRA 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 popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

FAMPYRA hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi < 80 ml/dk) hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığı düşünülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

FAMPYRA 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
- Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi < 80 ml/dk) hastalar
- FAMPYRA'nın Organik Katyon Taşıyıcı 2 (OCT2) inhibitörü (simetidin gibi) ilaçlar ile birlikte kullanım.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbet riski

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

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

Tedavi sırasında nöbet geçiren hastalarda FAMPYRA kullanımını sonlandırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

FAMPYRA 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 Cockroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanabilmektedir. FAMPYRA böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klirensi < 80 ml/dk) uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

FAMPYRA OCT2 substratı olan (karvedilol, propranolol ve metformin gibi) ilaçlarla aynı zamanda 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 FAMPYRA kullanımını sonlandırılmalı ve yeniden başlanmamalıdır.

Diğer uyarılar ve önlemler

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

FAMPYRA ile görülen sersemlik ve denge bozukluğunun artmış insidansı, düşme riskinin artmasıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle, hastalar gerektiğinde yürüme desteği kullanılmalıdır.

Klinik çalışmalarda düşük beyaz kan hücre sayısı, plasebo grubundaki hastaların %1,9'unda görülmesine karşın FAMPYRA 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).

Fampiridinin yaklaşık %60'lık kısmı aktif renal sekresyon ile öncelikli olarak böbrekler üzerinden atılmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2). OCT2, fampiridinin aktif sekresyonundan sorumlu taşıyıcıdır. Bu nedenle, fampiridinin OCT2 inhibitörü olan ilaçlarla (örneğin simetidin) birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) ve fampiridinin, 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FAMPYRA'nın 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 FAMPYRA kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi:

Fampiridinin insanlarda ve hayvanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Fampiridinin süt ile atılımına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle emzirme dönemindeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. FAMPYRA'nın 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

FAMPYRA 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

FAMPYRA'nın 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, parestezi, tremor, baş ağrısı ve asteniye içermektedir. Bu etkiler fampiridinin farmakolojik aktivitesiyle uyumludur. Önerilen dozda FAMPYRA 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	Çok yaygın
	İnfluenza ¹	Yaygın
	Nazofarenjit ¹	Yaygın
	Viral enfeksiyon ¹	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaksi	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Yaygın olmayan
	Hipersensitivite	Yaygın olmayan
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia	Yaygın
	Anksiyete	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik	Yaygın
	Baş ağrısı	Yaygın
	Denge bozukluğu	Yaygın
	Parestezi	Yaygın
	Tremor	Yaygın
	Nöbet	Yaygın olmayan
	Trigeminal nevraljinin alevlenmesi	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyon	Yaygın
	Taşikardi	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon ²	Yaygın olmayan

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne Faringolaringeal ağrı	Yaygın Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Kusma Konstipasyon Dispepsi	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 Bu semptomlar, aşırı duyarlılık bağlamında gözlenmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Nöbet

Pazarlama sonrası deneyimlerde, nöbet vakaları bildirilmiştir, görülme sıklığı bilinmemektedir (eldeki verilerle hesaplanamamaktadır). Nöbet riski hakkında daha fazla bilgi için lütfen bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız.

Hipersensitivite

Pazarlama sonrası deneyimlerde, aşağıda yer alan bulgulardan biri veya birkaçıyla birlikte hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi dahil) bildirilmiştir; dispne, göğüs rahatsızlığı, hipotansiyon, anjioödem, 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 reaksiyonların 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

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

4-aminopiridin yüksek dozlarında merkezi sinir sistemi yan etkileri, konfüzyon, nöbet, status epileptikus, istemsiz ve 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

FAMPYRA bir potasyum kanal blokörüdür. FAMPYRA 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 artırarak, merkezi sinir sisteminde daha fazla uyarımın oluşmasını sağlayabildiği tahmin edilmektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

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. FAMPYRA 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 FAMPYRA 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).

FAMPYRA 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 FAMPYRA 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.

Tablo 1: Çalışma MS-F203 ve MS-F204

ÇALIŞMA *	MS-F203		MS-F204	
	Plasebo	FAMPYRA Günde iki defa 10 mg	Plasebo	FAMPYRA 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	0,30	0,18	0,31
Fark	0,19		0,12	
p-değeri	0,010		0,038	
% olarak Ortalama Değişim	5,24	13,88	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 (1,90)	73,81 (1,87)
Ortalama değişim	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Fark	2,83		3,65	
p-değeri	0,084		0,021	
LEMMT (ortalama, sem) (Alt Ekstremitte Manuel Kas Testi)				
Başlangıç noktası	3,92 (0,070)	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	0,10		0,10	
p-değeri	0,021		0,015	

Çalışma 218MS305

Çalışma 218MS305, multipl sklerozlu ve yürüme güçlüğü yaşıyan 636 denekte yürütülmüştür. Çift kör tedavinin süresi, 2 hafta tedavi sonrası takip ile 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, FAMPYRA ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmının yürüme yeteneğinde iyileşme göstermiştir (1.38 Rölatif risk (%95 GA:[1.06, 1.70])). İyileşme genellikle tedavi başladıktan sonra 2 ila 4 hafta içinde görülür ve tedavi kesildikten sonra 2 hafta içinde ortadan kalkar.

FAMPYRA 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 FAMPYRA 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, FAMPYRA 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	Placebo N=318*	FAMPYRA 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	LSM: -4.14 (-6.22; -2.06) <0.001
TUG TUG hızında ortalama ≥ 15 iyileşme gösteren hastaların oranı	%35	%43	Risk farkı: %9.2 (%0.9; %17.5) 0.03
TUG Başlangıç	27.1	24.9	LSM: -1.36 (-2.85; 0.12)

Başlangıç noktasından itibaren görülen iyileşme (sn)	-1.94	-3.3	0.07
MSIS-29 fiziksel skor	55.3	52.4	LSM: -3.31
Başlangıç	-4.68	-8.0	(-5.13; -1.50)
Başlangıç noktasından itibaren görülen iyileşme			<0.001
BBS skoru	40.2	40.6	LSM: 0.41
Başlangıç	1.34	1.75	(-0.13; 0.95)
Başlangıç noktasından itibaren görülen iyileşme			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 FAMPYRA 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. FAMPYRA uzatılmış salımlı tabletlerin mutlak biyoyararlanımı değerlendirilmemiştir. Ancak, bağıl biyoyararlanımı (sulu bir oral solüsyonla karşılaştırıldığında) %95'tir. FAMPYRA uzatılmış salımlı tablet, emilim derecesi üzerinde herhangi bir etki olmaksızın, daha düşük pik konsantrasyonuna daha yavaş yükselerek fampiridinin emiliminde bir gecikme göstermektedir.

FAMPYRA tabletler yiyecekler ile birlikte alındığında fampiridinin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi ($EAA_{0-\infty}$) altında kalan alandaki azalma yaklaşık %2-7'dir (10 mg'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 FAMPYRA'nın aç karnına alınması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Fampiridin kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçen yağda çözünen bir tıbbi üründür. Fampiridinin plazma proteinlerine bağlanma oranı çok düşüktür (bağlanmış olan kısım insan plazmasında %3-7 arasındadır). Fampiridinin 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. *İn vitro* ortamda fampiridin metabolitlerinin seçilmiş potasyum kanallarına karşı herhangi bir farmakolojik aktivitesi bulunmamıştır.

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

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

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

Eliminasyon:

Fampiridinin 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 akümüasyonu olduğuna dair klinik bir kanıt yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda akümüasyon, yetmezlik derecesiyle ilişkili olarak meydana gelmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

FAMPYRA'nın klinik çalışmaları, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediğini belirlemek için 65 yaş ve üzerinde yeterli sayıda hasta içermemektedir. FAMPYRA değişikliğe uğramaksızın öncelikli olarak böbrek yoluyla atılır ve kreatinin klerensinin yaşla birlikte azalması nedeniyle yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesi dikkate alınmalıdır (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. FAMPYRA, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fampiridinin 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 fampiridinin 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:

Hipromelloz
Mikrokristalin selüloz
Silika, susuz koloidal
Magnezyum stearat

Film kaplaması:

Hipromelloz
Titanyum dioksit (E-171)
Polietilen glikol 400

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında saklayınız.

Tabletleri nemden ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FAMPYRA blister ambalajlarda tedarik edilir.

Folyo blister (alüminyum/alüminyum), her blister 14 tablet içermektedir.

-28 tabletlik (14 tabletlik 2 blister) ambalajda veya

-56 tabletlik (14 tabletlik 4 blister) ambalajda sunulmaktadır.

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

Adı : GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3, D:2-3, 06520, Çankaya/Ankara

Tel : 0 312 219 62 19

Faks : 0 312 219 60 10

8. RUHSAT NUMARASI

2016/638

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ