

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fampyra 10 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di fampridina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa biancastra, ovale, biconvessa di 13 x 8 mm, rivestita con film, con bordo piatto e scritta A10 incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fampyra è indicato per il miglioramento della deambulazione nei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla con disabilità della deambulazione (EDSS 4-7).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con fampridina deve essere effettuato esclusivamente dietro prescrizione e supervisione di medici esperti nella gestione della sclerosi multipla.

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa da 10 mg, due volte al giorno, a distanza di 12 ore (una compressa al mattino e una la sera). Fampridina non deve essere somministrata con una frequenza maggiore né in dosi più elevate di quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4). Le compresse devono essere assunte a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

Mancata assunzione della dose

Il regime posologico abituale deve essere sempre seguito. Non deve essere assunta una dose doppia per compensare la mancata assunzione della dose precedente.

Inizio e valutazione del trattamento con Fampyra

- La prescrizione iniziale deve essere limitata a un periodo da due a quattro settimane di terapia, perché in genere i benefici clinici dovrebbero essere identificati entro due-quattro settimane dall'inizio del trattamento con Fampyra
- Una valutazione della capacità di deambulazione, ad es. il test di deambulazione T25FW (Timed 25 Foot Walk) o la Scala di deambulazione per la sclerosi multipla a 12 item (MSWS-12), è raccomandata per valutare il miglioramento entro due-quattro settimane. Se non si osservano miglioramenti, si deve interrompere il trattamento
- Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto se i pazienti non riferiscono di trarne beneficio.

Rivalutazione del trattamento con Fampyra

Nel caso in cui si manifesti una diminuzione dell'abilità di deambulazione, il medico deve considerare l'interruzione del trattamento e valutare nuovamente i benefici di fampridina (vedere paragrafi precedenti). La rivalutazione deve includere l'interruzione di questo medicinale e l'effettuazione di una valutazione della capacità di deambulazione. Nel caso in cui il paziente non riscontri più alcun beneficio nella deambulazione, la terapia con fampridina deve essere sospesa.

Popolazioni speciali

Anziani

Prima di cominciare il trattamento con questo medicinale negli anziani occorrerà verificare le condizioni della funzionalità renale. Negli anziani è raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale, onde verificare l'eventuale presenza di alterazioni (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Fampridina è controindicata nei pazienti affetti da compromissione della funzione renale moderata e grave (clearance della creatinina < 50 mL/min, vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti affetti da compromissione epatica non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Fampyra è un medicinale per uso orale.

La compressa deve essere deglutita intera. Non deve essere spezzata, polverizzata, sciolta, succhiata o masticata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a fampridina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamento concomitante con altri medicinali contenenti fampridina (4-amminopiridina).

Pazienti con anamnesi o attuale manifestazione di crisi convulsive.

Pazienti affetti da compromissione della funzione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 mL/min).

Uso di Fampyra in concomitanza con inibitori dell'OCT2 (trasportatore di cationi organici), per esempio cimetidina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di crisi convulsive

Il trattamento con fampridina aumenta il rischio di crisi convulsive (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale deve essere somministrato con cautela in presenza di fattori in grado di abbassare la soglia convulsiva.

Qualora si verifichi una crisi convulsiva durante il trattamento, la somministrazione di fampridina deve essere interrotta.

Compromissione renale

Fampridina viene escreta principalmente immodificata dai reni. I pazienti con compromissione renale hanno una maggiore concentrazione plasmatica che è associata ad un aumento delle reazioni avverse, in particolare a livello neurologico. Si raccomanda di valutare la funzione renale prima di iniziare il trattamento e di monitorarla regolarmente durante la terapia in tutti i pazienti (in particolare negli anziani, che possono presentare una ridotta funzione renale). La clearance della creatinina potrà essere misurata mediante la formula di Cockcroft-Gault.

Prestare cautela in caso di somministrazione di Fampyra a pazienti affetti da lieve compromissione della funzione renale o a pazienti che assumono medicinali che sono substrati dell'OCT2 come carvedilolo, propranololo e metformina.

Reazioni di ipersensibilità

Nell'esperienza post-marketing, sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (compresa la reazione anafilattica); la maggior parte di questi casi si è verificata entro la prima settimana di trattamento. Particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti con anamnesi di reazioni allergiche. Nel caso in cui si verifichi una reazione anafilattica o un'altra reazione allergica severa, la somministrazione di questo medicinale deve essere interrotta e non deve essere ripresa.

Altre avvertenze e precauzioni

Fampridina deve essere somministrata con cautela nei pazienti affetti da sintomi cardiovascolari di anomalie del ritmo cardiaco o da disturbi della conduzione senoatriale o atrioventricolare (effetti osservati in caso di sovradosaggio). Sono disponibili informazioni limitate sulla sicurezza in questo tipo di pazienti.

L'aumento dell'incidenza di capogiro e disturbi dell'equilibrio osservato durante il trattamento con fampridina può provocare un aumento del rischio di cadute. Quindi i pazienti devono servirsi di supporti per la deambulazione in base alle necessità.

Negli studi clinici, nel 2,1% dei pazienti trattati con Fampyra è stata osservata una bassa conta leucocitaria, rispetto all'1,9% dei pazienti del gruppo placebo. Sono state osservate infezioni negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8) e non è possibile escludere un aumento del tasso di infezione e una compromissione della risposta immunitaria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Il trattamento concomitante con altri farmaci contenenti fampridina (4-amminopiridina) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fampridina è eliminata principalmente attraverso i reni, con una secrezione renale attiva corrispondente a circa il 60% (vedere paragrafo 5.2). L'OCT2 è il trasportatore responsabile della secrezione attiva di fampridina. L'uso concomitante di fampridina con medicinali inibitori dell'OCT2 (per es., cimetidina) è perciò controindicato (vedere paragrafo 4.3), e il trattamento concomitante di fampridina con farmaci che sono substrati dell'OCT2, come carvedilolo, propranololo e metformina, deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Interferone: fampridina è stata somministrata in concomitanza con interferone beta e non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra i medicinali.

Baclofen: la fampridina è stata somministrata in concomitanza con baclofen e non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra i medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fampridina in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di fampridina durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la fampridina sia escreta nel latte umano o animale. Si raccomanda di non utilizzare Fampyra durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fampyra altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Fampyra è stata valutata in studi clinici controllati randomizzati, in studi in aperto a lungo termine e nell'esperienza post-marketing.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate sono di tipo neurologico e comprendono crisi convulsive, insonnia, ansia, disturbo dell'equilibrio, capogiro, parestesia, tremore, cefalea e astenia. Tale quadro è coerente con l'attività farmacologica di fampridina. Dalle sperimentazioni controllate con placebo effettuate su pazienti affetti da sclerosi multipla e sottoposti al regime di dosaggio raccomandato di fampridina, emerge che la reazione avversa con incidenza più elevata è l'infezione delle vie urinarie (osservata in circa il 12% dei pazienti).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse classificate per sistemi e organi e in base alla frequenza assoluta. La frequenza viene così definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie ¹ Influenza ¹ Nasofaringite ¹ Infezione virale ¹	Molto comune Comune Comune Comune
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi Angioedema Ipersensibilità	Non comune Non comune Non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia	Comune Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Disturbo dell'equilibrio Vertigine Parestesia Tremore Crisi convulsive ² Nevralgia del trigemino ³	Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia	Comune Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ⁴	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Dolore faringolaringeo	Comune Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Stipsi Dispepsia	Comune Comune Comune Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Orticaria	Non comune Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Fastidio al torace ⁴	Comune Non comune

¹ Vedere paragrafo 4.4

² Vedere paragrafi 4.3 e 4.4

³ Include sia sintomi *de novo* che esacerbazione di nevralgia del trigemino preesistente

⁴ Questi sintomi sono stati osservati nel contesto dell'ipersensibilità

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità (compresa anafilassi) che si sono verificati con uno o più dei seguenti sintomi: dispnea, fastidio al torace, ipotensione, angioedema, eruzione cutanea e orticaria. Per ulteriori informazioni sulle reazioni di ipersensibilità, consultare i paragrafi 4.3 e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi acuti del sovradosaggio con fampridina sono coerenti con un quadro di eccitazione del sistema nervoso centrale e comprendono stato confusionale, tremolio, diaforesi, crisi convulsive e amnesia.

Le reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale riscontrate a dosaggi elevati di 4-amminopiridina comprendono capogiro, stato confusionale, crisi convulsive, stato epilettico, movimenti involontari e coreoatetoidi. Ulteriori effetti indesiderati in caso di dosaggio elevato sono aritmie cardiache (per es., tachicardia sopraventricolare e bradicardia) e tachicardia ventricolare prodotta dal potenziale prolungamento dell'intervallo QT. Sono stati registrati inoltre casi di ipertensione.

Trattamento

I pazienti che incorrono in un sovradosaggio devono essere sottoposti a un trattamento di supporto. La manifestazione reiterata di crisi convulsive sarà trattata mediante benzodiazepine, fenitoina o altre terapie anticolvulsivanti acute.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC: N07XX07.

Effetti farmacodinamici

Fampyra è un bloccante del canale del potassio. Grazie alla sua azione bloccante sui canali del potassio, fampridina riduce la perdita di corrente ionica che si verifica attraverso questi canali, prolungando di conseguenza la ripolarizzazione e favorendo così la formazione del potenziale d'azione all'interno degli assoni demielinizzati e il rafforzamento della funzione neurologica. È presumibile che il rafforzamento della formazione del potenziale d'azione favorisca la conduzione di un maggior numero di impulsi nel sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati eseguiti tre studi di fase III di conferma randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (MS-F203, MS-F204 e 218MS305). La percentuale di pazienti rispondenti era indipendente dalla terapia immunomodulatoria concomitante (comprendente interferoni, glatiramer acetato, fingolimod e natalizumab). La dose di Fampyra somministrata era di 10 mg due volte al giorno (BID).

Studi MS-F203 e MS-F204

L'endpoint principale negli studi MS-F203 e MS-F204 era il tasso di risposta in termini di velocità del cammino, valutato mediante il test di deambulazione T25FW (Timed 25-foot Walk). Si consideravano pazienti responder i soggetti che durante il periodo di trattamento in doppio cieco presentavano ad almeno tre delle quattro possibili visite una velocità di deambulazione costantemente più elevata rispetto alla velocità massima rilevata su cinque visite effettuate in assenza di trattamento.

Il numero dei pazienti rispondenti è risultato significativamente più elevato nel gruppo trattato con Fampyra rispetto al gruppo che ha assunto placebo (MS-F203: 34,8% vs. 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% vs. 9,3%, $p < 0,001$).

I pazienti che rispondevano a Fampyra hanno mostrato un aumento medio della velocità di deambulazione del 26,3% vs il 5,3% del gruppo che assumeva placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) e del 25,3% vs il 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). Il miglioramento si è manifestato rapidamente dopo l'inizio del trattamento (nell'arco di qualche settimana).

La valutazione mediante scala di deambulazione per la sclerosi multipla (MSWS-12) ha evidenziato la presenza di miglioramenti della deambulazione statisticamente e clinicamente significativi.

Tabella 2: Studi MS-F203 e MS-F204

STUDIO *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg BID	Placebo	Fampyra 10 mg BID
N. di soggetti	72	224	118	119
Miglioramento consistente	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Differenza		26,5%		33,5%
IC al 95%		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
Valore P		< 0,001		< 0,001
Miglioramento ≥ 20%	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Differenza		20,6%		19,2%
IC al 95%		11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%
Valore P		< 0,001		< 0,001
Velocità di deambulazione piedi/sec	Piedi per sec	Piedi per sec	Piedi per sec	Piedi per sec
Basale	2,04	2,02	2,21	2,12
Endpoint	2,15	2,32	2,39	2,43
Variazione	0,11	0,30	0,18	0,31
Differenza		0,19		0,12
Valore p		0,010		0,038
Variazione media %	5,24	13,88	7,74	14,36
Differenza		8,65		6,62
Valore P		< 0,001		0,007
Punteggio MSWS-12 (media, sem)				
Basale	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Variazione media	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Differenza		2,83		3,65
Valore P		0,084		0,021
LEMMT (media, sem) (test manuale per la condizione muscolare degli arti inferiori)				
Basale	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Variazione media	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Differenza		0,08		0,05
Valore P		0,003		0,106

STUDIO *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg BID	Placebo	Fampyra 10 mg BID
Scala Ashworth (test per la spasticità muscolare)				
Basale	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Variazione media	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Differenza	0,10		0,10	
Valore P	0,021		0,015	

BID = due volte al giorno

Studio 218MS305

Lo studio 218MS305 è stato condotto su 636 soggetti affetti da sclerosi multipla e disabilità della deambulazione. La durata del trattamento in doppio cieco è stata di 24 settimane, con un follow-up post-trattamento di 2 settimane. L'endpoint primario era il miglioramento della capacità di deambulazione, misurata come percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento medio di ≥ 8 punti, rispetto al punteggio MSWS-12 al basale, nell'arco di 24 settimane. In questo studio, vi è stata una differenza fra i trattamenti statisticamente significativa, con una percentuale maggiore di pazienti trattati con Fampyra che dimostravano un miglioramento della capacità di deambulazione, rispetto ai pazienti di controllo che assumevano placebo (rischio relativo di 1,38 (IC al 95%: [1,06, 1,70])). I miglioramenti si sono manifestati in genere entro 2-4 settimane dall'inizio del trattamento e sono scomparsi entro 2 settimane dalla sua cessazione.

I pazienti trattati con fampridina hanno dimostrato inoltre un miglioramento statisticamente significativo al test Timed Up and Go (TUG), una misura dell'equilibrio statico e dinamico e della mobilità fisica. In questo endpoint secondario, rispetto al placebo, una percentuale maggiore di pazienti trattati con fampridina ha conseguito un miglioramento medio $\geq 15\%$ della velocità al TUG al basale nell'arco di 24 settimane. La differenza nella Berg Balance Scale (BBS; una misura dell'equilibrio statico), non è stata statisticamente significativa.

Inoltre, in confronto al placebo, i pazienti trattati con Fampyra hanno dimostrato un miglioramento medio statisticamente significativo rispetto al basale del punteggio fisico alla Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) (differenza secondo LSM -3,31, $p < 0,001$).

Tabella 3: Studio 218MS305

Nell'arco di 24 settimane	Placebo N = 318*	Fampyra 10 mg BID N = 315*	Differenza (IC al 95%) Valore p
Percentuale di pazienti con miglioramento medio ≥ 8 punti rispetto al punteggio MSWS-12 al basale	34%	43%	Differenza di rischio: 10,4% (3%; 17,8%) 0,006
Punteggio MSWS-12 Basale Miglioramento rispetto al basale	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22, -2,06) < 0,001
TUG Percentuale di pazienti con miglioramento medio $\geq 15\%$ della velocità TUG	35%	43%	Differenza di rischio: 9,2% (0,9%; 17,5%) 0,03

Nell'arco di 24 settimane	Placebo N = 318*	Fampyra 10 mg BID N = 315*	Differenza (IC al 95%) Valore p
TUG			LMS: -1,36 (-2,85; 0,12)
Basale	27,1	24,9	0,07
Miglioramento rispetto al basale (sec)	-1,94	-3,3	
Punteggio fisico MSIS-29	55,3	52,4	LSM: -3,31 (-5,13, -1,50)
Basale	-4,68	-8,00	< 0,001
Miglioramento rispetto al basale			
Punteggio BBS			LSM: 0,41 (-0,13; 0,95)
Basale	40,2	40,6	0,141
Miglioramento rispetto al basale	1,34	1,75	

*Popolazione Intent-to-Treat = 633; LSM = Media dei minimi quadrati; BID = due volte al giorno

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fampyra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sclerosi multipla con disabilità di deambulazione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Fampridina somministrata per via orale viene assorbita rapidamente e in maniera completa dal tratto gastrointestinale. Fampridina ha un indice terapeutico ristretto. La biodisponibilità assoluta di Fampyra compresse a rilascio prolungato non è stata verificata, ma la biodisponibilità relativa (rispetto a una soluzione acquosa orale) è del 95%. L'assorbimento ritardato di fampridina, caratteristico di Fampyra compresse a rilascio prolungato, si manifesta mediante una maggiore lentezza nel raggiungimento di una concentrazione di picco più bassa, che non compromette in alcun modo la portata dell'assorbimento.

L'assunzione a stomaco pieno di Fampyra compresse a rilascio prolungato comporta una riduzione dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo ($AUC_{0-\infty}$) di fampridina di circa il 2-7% (dose da 10 mg). Si ritiene che questa leggera riduzione dell' AUC non provochi una diminuzione dell'effetto terapeutico. In tale quadro la C_{max} però aumenta del 15-23%. Poiché esiste un'evidente relazione tra la C_{max} e gli effetti indesiderati dose-dipendenti, si raccomanda di assumere Fampyra a digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Fampridina è un principio attivo liposolubile che attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica e che presenta uno scarso legame con le proteine plasmatiche (nel plasma umano la frazione legata oscilla tra il 3 e il 7%). Fampridina ha un volume di distribuzione di circa 2,6 L/kg.

Fampridina non è un substrato della glicoproteina P.

Biotrasformazione

Nell'uomo la fampridina viene metabolizzata mediante ossidazione in 3-idrossi-4-amminopiridina e successivamente coniugata in 3-idrossi-4-amminopiridina solfato. All'analisi su canali di potassio selezionati *in vitro* i metaboliti di fampridina non presentavano attività farmacologica.

La 3-idrossilazione della fampridina in 3-idrossi-4-amminopiridina operata dai microsomi epatici umani è catalizzata dal citocromo P450 2E1 (CYP2E1).

I dati mostrano un'inibizione diretta del CYP2E1 ad opera della fampridina (inibizione al 12% circa) a 30 µM, quantità che corrisponde a circa 100 volte la concentrazione plasmatica media di fampridina in seguito all'assunzione della compressa da 10 mg.

Trattando epatociti umani in coltura con fampridina si rilevavano effetti minimi o assenti sull'induzione dell'attività enzimatica di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 e CYP3A4/5.

Eliminazione

La principale via di eliminazione di fampridina è l'escrezione renale, con circa il 90% della dose rilevata nell'urina come principio attivo originario nell'arco di 24 ore. La clearance renale (CLR 370 mL/min) è sensibilmente più elevata della velocità di filtrazione glomerulare a causa dell'azione combinata di filtrazione glomerulare ed escrezione attiva operata mediante il trasportatore renale OCT2. L'escrezione fecale corrisponde a meno dell'1% della dose somministrata.

Fampridina è caratterizzata da una farmacocinetica lineare (dose-dipendente) con un'emivita di eliminazione terminale di circa 6 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) aumentano proporzionalmente con l'aumentare della dose. Nei pazienti con funzione renale integra l'assunzione in base alle dosi raccomandate non evidenzia alcun accumulo clinicamente rilevante di fampridina. I pazienti affetti da compromissione della funzione renale presentano gradi di accumulo dipendenti dal grado di compromissione.

Popolazioni speciali

Anziani

Poiché fampridina viene escreta imm modificata principalmente attraverso i reni, e la clearance della creatinina notoriamente diminuisce con l'età, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati in merito.

Pazienti affetti da compromissione della funzione renale

Poiché fampridina viene eliminata principalmente attraverso i reni in forma di principio attivo imm modificato, si deve monitorare la funzione renale nei pazienti con possibile compromissione della funzione renale. Presumibilmente i pazienti con lieve compromissione della funzione renale presenteranno concentrazioni di fampridina da 1,7 a 1,9 volte superiori a quelle rilevate nei pazienti con funzione renale normale. Fampridina non deve essere somministrata a pazienti affetti da compromissione della funzione renale moderata e severa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Fampridina è stata sottoposta a studi di tossicità a dosi orali ripetute su diverse specie animali.

Le risposte indesiderate alla somministrazione di fampridina orale erano caratterizzate da insorgenza rapida e si manifestavano per lo più nell'arco delle 2 ore successive alla somministrazione. I segni clinici manifestatisi dopo dosi singole elevate o dosi ripetute più basse erano simili in tutte le specie studiate e comprendevano tremori, convulsioni, atassia, dispnea, midriasi, prostrazione, vocalizzazione anomala, aumento della frequenza respiratoria ed eccesso di salivazione. Si osservavano inoltre anomalie della deambulazione e ipereccitabilità. Si tratta di segni clinici prevedibili, che corrispondono ad un'azione farmacologica eccessiva di fampridina. Si sono inoltre osservati casi isolati di ostruzione fatale delle vie urinarie nei ratti. La rilevanza clinica di tali risultati resta da

chiarire, ma non è possibile escludere l'esistenza di una relazione causale con la somministrazione di fampridina.

Negli studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti e conigli si è osservata una diminuzione del peso e della vitalità del feto e della prole quando il medicinale veniva somministrato in dosi tossiche per la madre. Non si sono tuttavia registrati né un aumento del rischio di malformazioni, né eventi indesiderati sulla fertilità.

In una batteria di studi *in vitro* e *in vivo* fampridina non mostrava alcun potenziale mutageno, clastogenico o cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Biossido di titanio (E-171)
Polietilenglicole 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare entro 7 giorni dalla prima apertura di un flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C. Conservare le compresse nella confezione originale per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fampridina è disponibile sia in flacone che in blister.

Flaconi

Flacone in HDPE (polietilene ad alta densità) con cappucci in polipropilene, ogni flacone contiene 14 compresse ed essiccante in gel di silice.
Confezione da 28 compresse (2 flaconi da 14).
Confezione da 56 compresse (4 flaconi da 14).

Blister

Blister alluminio/alluminio (oPA/Alu/HDPE/PE+CaO strato di essiccante/Alu/PE), ciascun blister contiene 14 compresse.

Confezione da 28 compresse (2 blister da 14).

Confezione da 56 compresse (4 blister da 14).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/699/001

EU/1/11/699/002

EU/1/11/699/003

EU/1/11/699/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alkermes Pharma Ireland Ltd
Monksland
Athlone, Co. Westmeath
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2. dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).