

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fampyra® 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.

Cremefarbene, ovale, bikonvexe, 13 × 8 mm große Filmtablette mit abgeflachtem Rand und der Prägung A10 auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fampyra 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

Fampyra 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). Fampyra 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 Fampyra

- Die Erstverordnung sollte auf 2 Wochen begrenzt sein, da ein klinischer Behandlungserfolg im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fampyra erkennbar sein sollte.
- Zur Beurteilung der Verbesserung nach 2 Wochen wird die Durchführung eines Gehtests mit Messung der Gehgeschwindigkeit, z.B. mit dem „Timed 25 Foot Walk“-Test (T25FW), empfohlen. Wenn keine Verbesserung beobachtet wird, sollte Fampyra abgesetzt werden.
- Fampyra sollte abgesetzt werden, wenn Patienten keine positive Wirkung berichten.

#### Wiederholte Beurteilung der Behandlung mit Fampyra

- Wenn der Arzt beobachtet, dass sich die Gehfähigkeit wieder verschlechtert, sollte er eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht ziehen und die Wirkung von Fampyra erneut bewerten (siehe oben).

Die Neubewertung sollte ein Absetzen von Fampyra und die Durchführung eines Gehtests umfassen. Fampyra 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 Fampyra die Nierenfunktion überprüft werden. Zur Erkennung einer etwaigen Niereninsuffizienz wird bei älteren Patienten eine laufende Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Fampyra ist bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

Fampyra 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 leichter, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min).

Gleichzeitige Behandlung mit Fampyra 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).

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

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

#### Niereninsuffizienz

Fampyra wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Patienten

mit Niereninsuffizienz 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.

Fampyra darf bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Fampyra zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, 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 Fampyra abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.

#### Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Fampyra 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 Fampyra kann zu einem erhöhten Sturzrisiko führen. Patienten sollten bei Bedarf Gehhilfen benutzen.

In klinischen Studien wurde bei 2,1 % der mit Fampyra behandelten Patienten eine niedrige Leukozytenzahl beobachtet; der entsprechende Prozentsatz unter Placebo betrug 1,9 %. In den klinischen Studien wurden die in der Tabelle auf Seite 2 oben angegebenen Infektionen beobachtet. Eine erhöhte Infektionsrate und 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 Nierenaus-

	Placebokontrollierte Studien 202/203/204		
Systemorganklasse nach MedDRA Bevorzugter Fachbegriff nach MedDRA	Placebo (N = 238)	Fampyra 10 mg BID (N = 400)	Während der Behandlung auftretende Nebenwirkungen (TEAEs*) mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ unter Fampyra vs Placebo
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (202/203/204)</b>	<b>59 (24,8 %)</b>	<b>124 (31,0 %)</b>	<b>6,2 %</b>
Virale Gastroenteritis	4 (1,7 %)	6 (1,5 %)	–
Grippe	0 (0 %)	6 (1,5 %)	1,5 %
Nasopharyngitis	4 (1,7 %)	14 (3,5 %)	1,8 %
Pneumonie	1 (0,4 %)	4 (1,0 %)	–
Sinusitis	8 (3,4 %)	6 (1,5 %)	–
Infektion der oberen Atemwege	15 (6,3 %)	20 (5,0 %)	–
Harnwegsinfektion	20 (8,4 %)	48 (12,0 %)	3,6 %
Virusinfektion	1 (0,4 %)	6 (1,5 %)	1,1 %

\* TEAEs – negative Behandlungsauswirkungen [Treatment Emergent Adverse Events]

scheidung 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 keine 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 Fampyra während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fampridin beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fampyra 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

Fampyra hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da Fampyra Schwindel hervorrufen kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fampyra 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 Fampyra in der empfohlenen Dosis erhielten, berichtet wurden, hatte Harnwegsinfek-

tion die höchste Inzidenz (bei ca. 12 % der Patienten).

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.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **Krampfanfall**

Nach Markteinführung gab es Berichte über Krampfanfälle, deren Häufigkeit nicht bekannt ist (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Weitere Informationen zu dem Risiko für Krampfanfälle sind in Abschnitt 4.3 und 4.4 enthalten.

##### **Überempfindlichkeit**

Nach Markteinführung gab es Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie), die zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen auftraten: Dyspnoe, Brustkorbbeschwerden, Hypotonie, Angiödem, 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

MedDRA SOC	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie Angioödem Überempfindlichkeit	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Angst	Häufig Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerz Gleichgewichtsstörung Parästhesie Tremor Krampfanfall Exazerbation einer Trigeminalneuralgie	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie*	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 Unterhautzellgewebes	Ausschlag Urtikaria	Gelegentlich Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Brustkorbbeschwerden*	Häufig Gelegentlich

\* Diese Symptome wurden im Rahmen einer Überempfindlichkeit beobachtet.

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Akute Symptome einer Überdosierung mit Fampyra 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 Verwirrtheit, Krampfanfälle, Status epilepticus, unwillkürliche und choreoathetische 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

Fampyra ist ein Kaliumkanalblocker. Durch Blockierung der Kaliumkanäle verringert Fampyra 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 zwei randomisierte, placebokontrollierte konfirmatorische Doppelblindstudien der Phase III (MS-F203 und MS-F204) durchgeführt. Die Mehrheit der in diesen Studien untersuchten Patienten erhielten immunmodulatorische Arzneimittel. Fampyra wurde in einer Dosis von 10 mg zweimal täglich angewendet.

Der primäre Endpunkt 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 Gehge-

schwindigkeit zeigte, als im Vergleich zu dem bei fünf nicht-doppelblinden Kontrollen ohne Behandlung erreichten Höchstwert.

Im Vergleich zu Placebo wurden signifikant mehr Patienten unter Fampyra 10 mg zweimal täglich 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 Fampyra 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 Fampyra.

Es wurden statistisch und klinisch bedeutende Verbesserungen der Gehfähigkeit beobachtet, wobei die Messung auf der 12 Ele-

mente umfassenden Gehskala für Multiple Sklerose erfolgte.

Siehe unten stehende Tabelle

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fampyra 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).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Fampyra, der über die Wirkungen auf die Gehgeschwindigkeit hinausgeht und in Bezug auf die frühe Erkennung von Res-

### Pivotalstudien MS-F203 und MS-F204

STUDIE	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg BID	Placebo	Fampyra 10 mg BID
Anzahl Patienten	72	224	118	119
<b>Stetige Verbesserung</b>	<b>8,3 %</b>	<b>34,8 %</b>	<b>9,3 %</b>	<b>42,9 %</b>
Unterschied		<b>26,5 %</b>		<b>33,5 %</b>
CI <sub>95%</sub>		17,6 %, 35,4 %		23,2 %, 43,9 %
p-Wert		< 0,001		< 0,001
<b>≥ 20 % Verbesserung</b>	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Unterschied		20,6 %		19,2 %
CI <sub>95%</sub>		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-Score (Mittelwert, SEM) (Gehskala für Multiple Sklerose)				
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-Spazität)				
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

# Fampyra® 10 mg Retardtabletten



pondern. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 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 Fampyra Retardtabletten wurde nicht untersucht, aber die relative Bioverfügbarkeit (im Vergleich zu einer wässrigen oralen Lösung) beträgt 95 %. Die Fampyra 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 Fampyra 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, Fampyra 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  $\mu$ M (ca. 12 % Hemmung), was ungefähr dem 100fachen 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 ( $CL_R$  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.

Fampyra 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:

Die Anzahl der in klinischen Studien mit Fampyra aufgenommenen Patienten über 65 Jahre reicht nicht aus, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Patienten. Fampyra wird überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden, und da sich die Kreatinin-Clearance bekanntermaßen mit zunehmendem Alter verringert, sollte eine Kontrolle der Nierenfunktion bei älteren Patienten in Erwägung gezogen werden (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. Fampyra ist bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3) 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 beob-

achtet. 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.)

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch einer Flasche innerhalb von 7 Tagen verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Tabletten in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fampyra wird entweder in Flaschen oder in Blisterpackungen angeboten.

#### Flaschen

Flasche aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit Polypropylen-Verschluss. Jede Flasche enthält 14 Tabletten und ein Silicagel-Trockenmittel. Packung mit 28 (2 Flaschen mit 14) Tabletten. Packung mit 56 (4 Flaschen mit 14) Tabletten.

#### Blisterpackungen

Folienblister (Alu/Alu). Jeder Blister enthält 14 Tabletten. Packung mit 28 (2 Blister mit 14) Tabletten. Packung mit 56 (4 Blister mit 14) Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.



**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Biogen Idec Limited  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/699/001  
EU/1/11/699/002  
EU/1/11/699/003  
EU/1/11/699/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Juli 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
03. Juli 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

07.2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt