

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фампридин Accord 10 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 10 mg фампридин (fampridine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали, със скосени ръбове, филмирани таблетки с размери приблизително 13,1 x 8,1 mm, с вдлъбнато релефно означение „FH6“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фампридин Accord е показан за подобряване на ходенето при възрастни пациенти с множествена склероза с двигателни увреждания (EDSS 4-7).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Фампридин Accord се предписва и наблюдава от лекар с опит в лечението на МС.

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка от 10 mg два пъти дневно, приемана през интервал от 12 часа (една таблетка сутрин и една таблетка вечер). Фампридин Accord не трябва да се прилага по-често или в по-високи дози от препоръчителните (вж. точка 4.4). Таблетките трябва да се приемат без храна (вж. точка 5.2).

Започване и оценка на лечението с Фампридин Accord

- Първоначалното предписание трябва да бъде ограничено от две до четири седмици от лечението като най-общо клинични ползи трябва да бъдат идентифицирани в рамките на две до четири седмици след започване на лечението с Фампридин Accord.
- Оценка на способността за ходене, напр. Време за извървяване на 25 фута (Timed 25-foot Walk, T25FW) или 12-степенна Скала за ходене при множествена склероза (Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12), за да се оцени подобрието след две седмици. Ако не се наблюдава подобрието, приемът на Фампридин Accord трябва да се спре.
- Приемът на Фампридин Accord трябва да се прекрати, ако пациентите не съобщават за полза от него.

Преценка на лечението с Фампридин Accord

Ако се наблюдава намаляване на способността за ходене, лекарите трябва да обмислят прекъсване на лечението, за да се преценят отново ползите от Фампридин Accord (вж. горе). Повторната оценка трябва да включва преустановяване на приема на Фампридин Accord и провеждане оценка на способността за ходене. Приемът на Фампридин Accord трябва да се прекрати, ако пациентите вече не получават полза при ходене.

Пропуснатата доза

Винаги трябва да се спазва обичайната схема на прилагане. Ако бъде пропусната доза, не трябва да се приема двойна доза.

Старческа възраст

Преди започване на лечението с Фампридин Accord при хора в старческа възраст трябва да се провери бъбречната функция. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция при хората в старческа възраст, за да се открие бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Фампридин Accord е противопоказан при пациенти с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с увреждане на черния дроб не се налага корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фампридин при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Фампридин Accord е за перорално приложение.

Таблетката трябва да се гълта цяла. Тя не трябва да се разделя, разтрошава, разтваря, смуче или дъвче.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към фампридин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, съдържащи фампридин (4-аминопиридин).

Пациенти с анамнеза за или настоящи прояви на гърчове.

Пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min).

Съпътстваща употреба Фампридин Accord с лекарствени продукти, които са инхибитори на транспортера на органични катиони 2 (Organic Cation Transporter 2, OCT2), например циметидин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от гърчове

Лечението с фампридин увеличава риска от гърчове (вж. точка 4.8).

Фампридин Accord трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на фактори, които могат да понижат гърчовия праг.

Фампридин Accord трябва да се преустанови при пациенти, които получат гърч по време на лечението.

Бъбречно увреждане

Фампридин се екскретира непроменен главно през бъбреците. Пациентите с бъбречно увреждане имат по-високи плазмени концентрации, които са свързани с увеличаване на нежеланите реакции, по-конкретно неврологични ефекти. Определянето на бъбречната функция преди лечението и редовното ѝ проследяване по време на лечението се препоръчва при всички пациенти (особено при хората в старческа възраст, при които бъбречната функция може да е намалена). Креатининовият клирънс може да бъде определен с помощта на формулата на Cockcroft-Gault.

Предписването на Фампридин Accord при пациенти с леко бъбречно увреждане или при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които са субстрати на OAT2, например карведилол, пропранолол и метформин, трябва да става с повишено внимание.

Реакции на свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), по-голямата част, от които настъпват в първата седмица от лечението. Специално внимание е необходимо при пациенти с анамнеза за алергични реакции. При поява на анафилактична или друга сериозна алергична реакция приложението на Фампридин Accord трябва да се преустанови и да не се подновява повече.

Други предупреждения и предпазни мерки

Фампридин Accord трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови симптоми на ритъмни и синоатриални или атриовентрикуларни проводни нарушения на сърцето (тези ефекти се наблюдават при предозиране). За тези пациенти има ограничена информация за безопасност.

Увеличената честота на световъртеж и нарушения на равновесието, наблюдавани с фампридин, може да доведат до повишен риск от падания. Ето защо, пациентите трябва да използват помощни средства за ходене, при нужда.

В клинични проучвания се наблюдава нисък брой левкоцити при 2,1% от пациентите на фампридин спрямо 1,9% от пациентите на плацебо. Наблюдавани са инфекции в клиничните проучвания (вж. точка 4.8) и не може да се изключи увеличаване на честотата на инфекции и отслабване на имунния отговор.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Едновременното лечение с други лекарствени продукти, съдържащи фампридин (4-аминопиридин) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Фампридин се елиминира главно през бъбреците чрез активна бъбречна секреция, приблизително около 60% (вж. точка 5.2). OAT2 е транспортерът, отговорен за активната секреция на фампридин. Поради това едновременното приложение на фампридин с

лекарствени продукти, които представляват инхибитори на OСТ2, например циметидин, е противопоказано (вж. точка 4.3), а едновременното приложение на фампридин с лекарствени продукти, които са субстрати на OСТ2, например, карведилол, пропранолол и метформин изисква повишено внимание (вж. точка 4.4).

Интерферон: фампридин е прилаган съпътстващо с интерферон-бета и не са наблюдавани фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Баклофен: фампридин е прилаган съпътстващо с баклофен и не са наблюдавани фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на фампридин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка се предпочита да се избягва приложението на Фампридин Accord по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фампридин се екскретира в кърмата или мляко при животни. Фампридин Accord не се препоръчва в периода на кърмене.

Фертилитет

При проучвания върху животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фампридин Accord повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като фампридин може да причини световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на фампридин е оценена в рандомизирани контролирани клинични проучвания, в открити дългосрочни клинични проучвания и в постмаркетингови условия.

Идентифицираните нежелани реакции са главно неврологични и включват гърчове, безсъние, безпокойство, нарушение на равновесието, световъртеж, парестезии, тремор, главоболие и астения. Това отговаря на фармакологичната активност на фампридин. Най-високата честота на нежелани реакции, идентифицирани при плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с множествена склероза, на които е даван фампридин в препоръчителната доза, е съобщена за инфекции на пикочните пътища (при приблизително 12% от пациентите).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени по-долу по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA СОК (системо-органични класове)	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища ¹ Грип ¹ Назофарингит ¹ Вирусна инфекция ¹	Много чести Чести Чести Чести
Нарушения на имунната система	Анафилаксия Ангиоедем Свръхчувствителност	Нечести Нечести Нечести
Психични нарушения	Безсъние Безпокойство	Чести Чести
Нарушения на нервната система	Световъртеж Главоболие Нарушение на равновесието Вертиго Парестезия Тремор Гърч ² Тригеминална невралгия	Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации Тахикардия	Чести Нечести
Съдови нарушения	Хипотония ⁴	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея Фаринголарингеална болка	Чести Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Констипация Диспепсия	Чести Чести Чести Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Уртикария	Нечести Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астенция Дискомфорт в областта на гърдите ²	Чести Нечести

¹ Вж. точка 4.4

² Вж. точки 4.3 и 4.4

³ Включва както *de novo* симптоми, така и обостряния на съществуваща тригеминална невралгия

⁴ Тези симптоми са наблюдавани в контекста на свръхчувствителност

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит има съобщения за реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия) с една или повече от следните прояви: диспнея, дискомфорт в областта на гърдите, хипотония, ангиоедем, обрив и уртикария. За допълнителна информация относно реакциите на свръхчувствителност, моля, вижте точки 4.3 и 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V

4.9 Предозиране

Симптоми

Острите симптоми на предозиране с фампридин съответстват на възбуждане на централната нервна система и включват обърканост, треперене, диафореза, гърч и амнезия.

Страничните ефекти от страна на централната нервна система при високи дози 4-аминопиридин включват замаяност, обърканост, гърчове, статус епилептикус, неволеви и хореоатетоидни движения. Други странични ефекти при високи дози включват случаи на сърдечни аритмии (например надкамерна тахикардия и брадикардия) и камерна тахикардия като следствие от потенциално удължаване на QT-интервала. Получени са съобщения и за хипертония.

Лечение

Пациентите с предозиране трябва да получат поддържащи грижи. Повторната гърчова активност трябва да се лекува с бензодиазепин, фенитоин и друга подходяща спешна противогърчова терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за нервната система, АТС код: N07XX07.

Фармакодинамични ефекти

Фампридин е блокер на калиевите канали. Чрез блокиране на калиевите канали фампридин намалява йонния ток през тези канали, като по този начин удължава реполяризацията и усилва формирането на акционен потенциал в демиелизираните аксони и неврологичната функция. Приема се, че посредством усилване на формирането на акционни потенциали ще се провеждат повече импулси в централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани потвърдителни проучвания, фаза III (MS-F203, MS-F204 и 218MS305). Частта на повлияните се пациенти не зависи от съпътстващата имуномодулираща терапия (включително интерферони, глатирамеров ацетат, финголимод и натализумаб). Дозата на фампридин е 10 mg два пъти дневно.

Проучвания MS-F203 и MS-F204

Първичната крайна точка в проучвания MS-F203 и MS-F204 е честотата на повлияване по отношение на скоростта на ходене, измерена чрез „Време за извървяване на 25 фута“ (Timed 25-foot Walk, T25FW). Лице, което се повлиява, се дефинира като пациент, който трайно има по-голяма скорост на ходене при най-малко три от четири възможни посещения по време на

двойнозаслепения период, в сравнение с максималната стойност между петте посещения без лечение, които не са двойнозаслепени.

Значително по-голяма част от пациентите, лекувани с фампридин, са респондери в сравнение с плацебо (MS-F203: 34,8% в сравнение с 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% в сравнение с 9,3%, $p < 0,001$).

Пациентите, които се повлияват от фампридин, увеличават скоростта си на ходене средно с 26,3% в сравнение с 5,3% при плацебо ($p < 0,001$) (MS-F203) и 25,3% в сравнение с 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). Подобрението настъпва бързо (в рамките на седмици) след започване на фампридин.

Наблюдават се статистически и клинично значими подобрения при ходене, измерени чрез 12-степенната скала за ходене при множествена склероза.

Таблица 1: Проучвания MS-F203 и MS-F204

ПРОУЧВАНЕ*	MS-F203		MS-F204	
	Плацебо	Фампридин 10 mg два пъти дневно	Плацебо	Фампридин 10 mg два пъти дневно
брой пациенти	72	224	118	119
Трайно подобрене	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Разлика		26,5%		33,5%
CI _{95%}		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
P-стойност		< 0,001		< 0,001
≥ 20% подобрене	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Разлика		20,6%		19,2%
CI _{95%}		11,1%; 30,1%		8,5%; 29,9%
P-стойност		< 0,001		< 0,001
Скорост на ходене фута/секунда	фута в секунда	фута в секунда	фута в секунда	фута в секунда
Изходна	2,04	2,02	2,21	2,12
Крайна точка	2,15	2,32	2,39	2,43
Промяна	0,11	0,30	0,18	0,31
Разлика		0,19		0,12
p-стойност		0,010		0,038
Среден % на промяната	5,24	13,88	7,74	14,36
Разлика		8,65		6,62
p-стойност		< 0,001		0,007
Резултат по 12- степенна MSWS (средна стойност, стандартна грешка на средната)				
Изходен	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Средна промяна	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Разлика		2,83		3,65
p-стойност		0,084		0,021
LEMMT (средна стойност, стандартна грешка на средната) (Мануален тест за мускулите на долния крайник)				
Изходен	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Средна промяна	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Разлика		0,08		0,05
p-стойност		0,003		0,106
Резултат по Ashworth (Тест за мускулна спастичност)				
Изходен	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Средна промяна	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Разлика		0,10		0,10
p-стойност		0,021		0,015

Проучване 218MS305

Проучване 218MS305 е проведено при 636 участници с множествена склероза и двигателни увреждания. Продължителността на двойнослепото лечение е 24 седмици с 2-седмично проследяване след лечението. Първичната крайна точка е подобрение на способността за ходене, измерена като частта пациенти, постигащи средно подобрение от ≥ 8 точки от изходния резултат по MSWS-12 в продължение на 24 седмици. В това проучване има статистически значима разлика в лечението, като по-голямата част пациенти, лекувани с фампридин, показват подобрение в способността за ходене в сравнение с пациентите, контролирани с плацебо (относителен риск от 1,38 (95% CI: [1,06; 1,70])). Обикновено подобрение се проявява в рамките на 2 до 4 седмици след започване на лечението и изчезва в рамките на 2 седмици след прекратяване на лечението.

Пациентите, лекувани с фампридин показват статистически значимо подобрение и при Теста за време на изправяне и ходене (Timed Up and Go, TUG), начин за измерване на статичното и динамичното равновесие и физическата мобилност. При тази вторична крайна точка по-голяма част от пациентите, лекувани с фампридин, постигат $\geq 15\%$ средно подобрение от изходната скорост на TUG в рамките на период от 24 седмици в сравнение с плацебо. Разликата в Скалата за равновесието на Берг (Berg Balance Scale, BBS; мярка за статичното равновесие) не е статистически значима.

Освен това, пациентите, лекувани с фампридин, показват статистически значимо средно подобрение от изходното ниво в сравнение с плацебо при физическия резултат по Скалата за въздействието при множествена склероза (Multiple Sclerosis Impact Scale, MSIS-29) (LSM разлика -3,31, $p < 0,001$).

Таблица 2: Проучване 218MS305

В продължение на 24 седмици	Плацебо N = 318*	Фампридин 10 mg Два пъти дневно N = 315*	Разлика (95% CI) p – стойност
Част от пациентите със средно подобрение от ≥ 8 на резултата по 12-степенната MSWS от изходното ниво	34%	43%	Разлика в риска: 10,4% (3% ; 17,8%) 0,006
Резултат по 12-степенна MSWS Изходен Подобрение от изходното ниво	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001
TUG Част от пациентите със средно подобрение от $\geq 15\%$ на скоростта на TUG	35%	43%	Разлика в риска: 9,2% (0,9% ; 17,5%) 0,03
TUG Изходен Подобрение от изходното ниво (сек)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1.36 (-2,85 ; 0,12) 0,07

Физически резултат по MSIS-29 Изходен Подобрение от изходното ниво	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) <0,001
Резултат по BBS Изходен Подобрение от изходното ниво	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

*Популация с намерение за лечение (Intent to treat population) = 633; LSM = Средното на най-малките квадрати

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с референтния лекарствен продукт, съдържащ фампридин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на множествена склероза с двигателни нарушения (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложението на фампридин се резорбира бързо и напълно от стомашно-чревния тракт. Фампридин има тесен терапевтичен индекс. Абсолютната бионаличност на таблетките с удължено освобождаване на фампридин не е оценявана, но относителната бионаличност (в сравнение с воден перорален разтвор) е 95%. Таблетката с удължено освобождаване на фампридин има забавяне на абсорбцията на фампридин, проявяващо се с по-бавно нарастване до по-ниска пикова концентрация, без ефект върху степента на абсорбция.

Когато таблетките на фампридин се приемат с храна, намаляването на площта под кривата плазмена концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) на фампридин е приблизително 2-7% (10 mg доза). Не се очаква малкото намаляване на AUC да причини намаляване на терапевтичната ефикасност. Обаче, C_{max} нараства с 15-23%. Тъй като съществува явна връзка между C_{max} и свързаните с дозата нежелани реакции, препоръчва се фампридин да се приема без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Фампридин е мастно-разтворим лекарствен продукт, който лесно преминава през кръвно-мозъчната бариера. Фампридин в голяма степен не е свързан с плазмените протеини (фракцията на свързания варира между 3-7% в човешката плазма). Фампридин има обем на разпределение приблизително 2,6 l/kg.

Фампридин не е субстрат на Р-гликопротеина.

Биотрансформация

Фампридин се метаболизира при човека чрез оксидиране до 3-хидрокси-4-аминопиридин и допълнително се конюгира до 3-хидрокси-4-аминопиридин сулфат. Не е открита фармакологична активност на метаболитите на фампридин срещу избрани калиеви канали *in vitro*.

3-хидроксилирането на фампридин до 3-хидрокси-4-аминопиридин от микрозомите в човешкия черен дроб изглежда се катализира от цитохром P450 2E1 (CYP2E1).

Съществуват данни за директно инхибиране на CYP2E1 от фампридин при 30 μ M (приблизително 12% инхибиране), което е приблизително 100 пъти средната плазмена концентрация на фампридин, измерена за таблетка от 10 mg.

Третирането на култивирани човешки хепатоцити с фампридин има слаб или няма ефект върху индуцирането на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 или CYP3A4/5 ензимната активност.

Елиминиране

Основният път за елиминиране на фампридин е бъбречната екскреция, с възстановяване на приблизително 90% от дозата в урината под формата на основния лекарствен продукт в рамките на 24 часа. Бъбречният клирънс (CLR 370 ml/min) е значително по-висок в сравнение със скоростта на гломерулна филтрация поради комбинирани гломерулна филтрация и активна екскреция от бъбречния OAT2 транспортер. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса.

Фампридин се характеризира с линейна (пропорционална на дозата) фармакокинетика с терминален елиминационен полуживот от приблизително 6 часа. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и, в по-малка степен, площта под кривата „плазмена концентрация – време“ (AUC), нарастват пропорционално с дозата. Липсват данни за клинично значимо кумулиране на фампридин, приеман в препоръчителните дози от пациенти с незасегната бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане настъпва кумулиране в зависимост от степента на увреждане.

Специални популации

Старческа възраст:

Фампридин се екскретира главно непроменен през бъбреците, и, тъй като е известно, че креатининовият клирънс намалява с възрастта, се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Липсват данни.

Пациенти с бъбречно увреждане

Фампридин се елиминира главно чрез бъбреците като непроменен лекарствен продукт и поради това бъбречната функция трябва да се проверява при пациенти, при които тази функция може да бъде компрометирана. Може да се очаква, че пациентите с лека степен на бъбречно увреждане ще имат приблизително 1,7 до 1,9 пъти по-високи концентрации на фампридин в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Фампридин Accord не трябва да се прилага при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фампридин е изпитван в проучвания за токсичност при перорално многократно прилагане при няколко животински вида.

Нежеланите реакции към перорално приложения фампридин настъпват бързо, като се проявяват най-често през първите 2 часа след приема на дозата. Клиничните признаци, наблюдавани след високи единични дози или след многократно прилагане на по-ниски дози, са сходни при всички изследвани видове, като включват тремор, конвулсии, атаксия, диспнея, разширени зеници, прострация, абнормни звуци, хиперпнея и хиперсаливация. Наблюдавани са също аномалии на походката и свръхвъзбудимост. Тези клинични признаци не са неочаквани и представляват засилени фармакологични ефекти на фампридин. Допълнително при плъхове са наблюдавани единични случаи на обструкции на пикочните пътища с летален изход.

Клиничната значимост на тези находки остава да се изясни, но не може да се изключи причинно-следствена връзка с лечението с фампридин.

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци са наблюдавани намалени тегло и жизнеспособност на фетусите и поколенията при дози, токсични за майките. Не се отбелязват, обаче, повишен риск от малформации или нежелани ефекти върху фертилитета.

В батерия от *in vitro* и *in vivo* проучвания фампридин не демонстрира мутагенен, кластогенен или канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Хипромелоза (E464)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Целулоза микрокристална (E460)
Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиево-алуминиеви перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 28 x 1 или 56 x 1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1477/001

EU/1/20/1477/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 септември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ НА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Малта

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona, Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРИТЕ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фампридин Accord 10 mg таблетки с удължено освобождаване
фампридин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg фампридин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки с удължено освобождаване

28 x 1 таблетка с удължено освобождаване

56 x 1 таблетка с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1477/001
EU/1/20/1477/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fampridine Accord

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фампридин Accord 10 mg таблетки с удължено освобождаване
фампридин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Оставете 12 часа интервал между приема на таблетките

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Фампридин Accord 10 mg таблетки с удължено освобождаване фампридин (fampridine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Фампридин Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фампридин Accord
3. Как да приемате Фампридин Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Фампридин Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Фампридин Accord и за какво се използва

Фампридин Accord е лекарство, което се използва при възрастни (на и над 18 години) с множествена склероза (МС), свързана с двигателни увреждания, за подобряване на ходенето. При множествената склероза, възпалението разрушава защитната обвивка на нервните, което води до мускулна слабост, скованост на мускулите и затруднено ходене.

Фампридин Accord съдържа активното вещество фампридин, което принадлежи към група лекарства, наречени блокери на калиевите канали. Те действат като възпират калия да напуска нервните клетки, които са били увредени от МС. Смята се, че това лекарство действа чрез допускане на сигналите да преминават по нерва по-нормално, което Ви дава възможност да ходите по-добре.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фампридин Accord

Не приемайте Фампридин Accord

- ако сте **алергични** към фампридин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате или някога сте имали **гърч** (наричан още припадък или конвулсия);
- ако Вашият лекар или медицинска сестра са Ви казали, че имате умерени или тежки **проблеми с бъбреците**;
- ако приемате лекарство, наречено циметидин;
- ако приемате **някакво друго лекарство, съдържащо фампридин**. Това може да повиши риска от сериозни нежелани реакции за Вас.

Ако това се отнася до Вас, **трябва да кажете на Вашия лекар** и да **не приемате Фампридин Accord**.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Фампридин Accord:

- ако усещате биенето на сърцето си (имате сърцебиене);
- ако имате склонност към инфекции;
- трябва да използвате помощно средство за ходене, например бастун, при нужда;
- тъй като това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни и нестабилни, това може да увеличи риска от падания;
- ако при Вас съществуват причини или приемате някакво лекарство, което да увеличи риска от припадъци (гърчове);
- ако лекар Ви е казал, че имате леки проблеми с бъбреците

Ако това се отнася до Вас, **трябва да кажете на Вашия лекар преди** да приемете Фампридин Accord.

Деца и юноши

Не давайте Фампридин Accord на деца или юноши под 18-годишна възраст.

Старческа възраст

Преди да започнете лечението и по време на лечението, Вашият лекар може да проверява дали бъбреците Ви работят добре.

Други лекарства и Фампридин Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате **други лекарства**.

Не приемайте Фампридин Accord, ако вземате някакво друго лекарство, съдържащо фампридин.

Други лекарства, които влияят върху бъбреците

Вашият лекар ще бъде особено внимателен, ако фампридин се дава едновременно с друго лекарство, което може да окаже влияние върху това, как Вашите бъбреци отделят лекарствата, например, карведилол, пропранолол и метформин.

Фампридин Accord с храна и напитки

Фампридин Accord трябва да се приема без храна, на празен стомах.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или ако планирате да забременеете, **кажете на Вашия лекар преди** да приемете Фампридин Accord.

Фампридин Accord не се препоръчва по време на бременност.

Вашият лекар ще прецени ползата за Вас от лечението с Фампридин Accord спрямо риска за Вашето бебе.

Не трябва да кърмите докато приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Фампридин Accord може да повлияе способността на хората да шофират или да работят с машини. Може да причини световъртеж. Преди да започнете да шофирате или да работите с машини, уверете се, че лекарството не Ви е повлияло.

3. Как да приемате Фампридин Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашият лекар или фармацевт. Фампридин Accord се отпуска само по лекарско предписание и се прилага под наблюдението на лекари с опит в лечението на МС.

Вашият лекар ще Ви предпише лекарството първоначално за 2 до 4 седмици. След 2 до 4 седмици лечението ще бъде преразгледано.

Препоръчителната доза е

Една таблетка сутрин и една таблетка вечер (през интервал от 12 часа). Не приемайте повече от две таблетки на ден. **Трябва да оставите 12 часа** интервал между приема на таблетките. Приемайте таблетките през интервал, не по-малък от 12 часа.

Гълтайте всяка таблетка цяла с вода. Не разделяйте, разтрошавайте, разтваряйте, смучете или дъвчете таблетката. Това може да повиши Вашия риск от нежелани реакции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Фампридин Accord

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако сте приели прекалено много таблетки. Вземете със себе си кутията от Фампридин Accord, ако отивате при лекар. При предозиране може да забележите изпотяване, силно треперене (*тремор*), световъртеж, объркване, загуба на паметта (*амнезия*) и припадък (*гърч*). Освен това може да забележите други ефекти, които не са описани тук.

Ако сте пропуснали да приемете Фампридин Accord

Ако сте пропуснали да приемете таблетка, не вземайте две таблетки наведнъж, за да компенсирате пропуснатата доза. Трябва **винаги да оставите 12 часа** интервал между приема на таблетките.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите гърч, спрете приема на Фампридин Accord и незабавно кажете на Вашия лекар.

Ако изпитвате един или повече от следните симптоми на алергия (*симптоми на свръхчувствителност*): подуване на лицето, устата, устните, гърлото или езика, зачервяване на кожата или сърбеж, стягане в гърдите или проблеми с дишането – **спрете приема на Фампридин Accord** и незабавно **отидете** при Вашия лекар.

Нежеланите реакции са изброени по-долу според честотата им:

Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат повече от 1 на 10 души:

- Инфекция на пикочните пътища

Чести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 души:

- Усещане за нестабилност
- Замаяност
- Световъртеж (*вертиго*)
- Главоболие
- Усещане за слабост и умора
- Безсъние
- Възбуда
- Ситно треперене (*тремор*)
- Изтръпване или мравучкане по кожата
- Възпалено гърло
- Простуда (*назофарингит*)
- Грип (*инфлуенца*)
- Затруднено дишане (задух)
- Гадене
- Повръщане
- Запек
- Разстроен стомах
- Болка в гърба
- Усещане за сърцебиене (*палпитации*)

Нечести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 100 души:

- Припадъци (*гърчове*)
- Алергична реакция (*свръхчувствителност*)
- Новопоявяване или влошаване на невралгична болка на лицето (*тригеминална невралгия*)
- Ускорен сърдечен ритъм (тахикардия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Фампридин Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Фампридин Accord

- **Активно вещество:** фампридин.
 - Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 10 mg фампридин
- **Други съставки:**
 - Ядро на таблетката: хипромелоза (E464), силициев диоксид, колоиден безводен (E551), целулоза микрокристална (E460), магнезиев стеарат (E572);
 - Филмово покритие: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521)

Как изглежда Фампридин Accord и какво съдържа опаковката

Бели до почти бели, с овална форма, двойно изпъкнали, със скосени ръбове, филмирани таблетки с размери приблизително 13,1 x 8,1 mm, с вдлъбнато релефно означение „FN6“ от едната страна и гладки от другата страна

Фампридин Accord 10 mg таблетки с удължено освобождаване са опаковани в перфорирани блистерни опаковки с единични дози, съдържащи 28 x1 или 56 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Малта

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona, Испания

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.