

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fampridine Accord 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje fampridinum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílé až téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami o velikosti přibližně 13,1 x 8,1 mm s vyraženým „FH6“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fampridine Accord je indikován ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze [EDSS (škála stupně zdravotního postižení) 4-7].

4.2 Dávkování a způsob podání

Vydání léčivého přípravku Fampridine Accord je vázáno na lékařský předpis a léčba musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s RS (roztroušenou sklerózou).

Dávkování

Doporučená dávka: jedna 10 mg tableta dvakrát denně, v intervalu 12 hodin (jedna tableta ráno a jedna tableta večer). Přípravek Fampridine Accord se nemá podávat častěji nebo ve vyšších dávkách, než je doporučeno (viz bod 4.4). Tablety se užívají bez jídla (viz bod 5.2).

Zahájení a hodnocení léčby přípravkem Fampridine Accord

- První preskripce má být omezena na dva až čtyři týdny léčby, neboť klinické účinky přípravku Fampridine Accord by obecně měly být zaznamenány do dvou až čtyř týdnů od zahájení jeho užívání.
- K vyhodnocení zlepšení po dvou až čtyřech týdnech léčby je doporučeno použít testu schopnosti chůze (např. tzv. T25FW test, kdy je měřen čas, za který pacient ujde vzdálenost 7,62 m (tj. 25 stop) nebo 12položkové škály hodnocení poruch chůze při onemocnění roztroušenou sklerózou (*Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale*, skóre MSWS-12). Pokud nedojde ke zlepšení, má být léčba přípravkem Fampridine Accord ukončena.
- Léčba přípravkem Fampridine Accord má být ukončena, pokud pacient necítí zlepšení.

Přehodnocení léčby přípravkem Fampridine Accord

Pokud je pozorováno snížení schopnosti chůze, lékaři mají zvážit přerušování léčby za účelem přehodnocení přínosů přípravku Fampridine Accord (viz výše). Přehodnocení má obsahovat vysazení

přípravku Fampridine Accord a provedení testu schopnosti chůze. Pokud test prokáže, že přípravek Fampridine Accord nepřináší pacientům žádné další zlepšení, léčba má být ukončena.

Vynechání dávky

Obvyklé dávkovací schéma má být vždy dodržováno. Pokud se stane, že je dávka vynechána, nemá být následující dávka zdvojnásobena.

Starší osoby

U starších osob má být před zahájením léčby přípravkem Fampridine Accord vyšetřena funkce ledvin. U starších osob se za účelem zjištění případného zhoršení funkce ledvin doporučuje monitorování renálních funkcí (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) (viz body 4.3 a 4.4) je přípravek Fampridine Accord kontraindikován.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutné dávku upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost léčby fampridinem u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Fampridine Accord se podává perorálně.

Tableta se musí spolknout celá. Nesmí se dělit, drtit, rozpouštět, cucat ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současná léčba jinými léčivými přípravky obsahujícími fampridin (4-aminopyridin).

Pacienti s předchozí anamnézou nebo současným výskytem záchvatů.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min).

Současné užívání přípravku Fampridine Accord s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů organických kationtů 2 (OCT2), například s cimetidinem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko záchvatů

Léčba fampridinem zvyšuje riziko záchvatů (viz bod 4.8).

Přípravek Fampridine Accord musí být podáván opatrně v přítomnosti jakýchkoliv faktorů, které mohou snižovat záchvatový práh.

Léčba přípravkem Fampridine Accord musí být ukončena u pacientů, u kterých se během léčby vyskytne záchvat.

Porucha funkce ledvin

Fampridín je primárně vylučován ledvinami v nezměněné formě. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají vyšší plazmatické koncentrace, které jsou spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků, zvláště pak neurologických. Vyšetření funkce ledvin před léčbou a její pravidelné monitorování během léčby se doporučuje u všech pacientů (zvláště starších osob, u nichž může být zhoršena funkce ledvin). Clearance kreatininu může být odhadnuta pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce.

Opatrnosti je třeba, pokud je přípravek Fampridine Accord předepsán pacientům s mírnou poruchou funkce ledvin nebo pacientům, kteří užívají léčivé přípravky, které jsou substráty OCT2, jako je například karvedilol, propranolol a metformin.

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce), přičemž většina těchto případů nastala během prvního týdne léčby. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s alergickými reakcemi v anamnéze. Pokud dojde k anafylaktické či jiné závažné alergické reakci, je nutno přípravek Fampridine Accord přestat používat a jeho podávání již neobnovit.

Další upozornění a opatření

Přípravek Fampridine Accord musí být podáván s opatrností pacientům s kardiovaskulárními příznaky poruch srdečního rytmu, poruch sinoatriálního a atrioventrikulárního převodu (tyto poruchy se vyskytují při předávkování). Informace o bezpečnosti podávání fampridinu u těchto pacientů jsou omezené.

Zvýšená incidence závratí a poruch rovnováhy u pacientů léčených přípravkem Fampridine Accord může mít za následek zvýšené riziko pádů. Pacienti by proto měli podle potřeby používat k chůzi pomůcky.

V klinických studiích byl zaznamenán nízký počet bílých krvinek u 2,1 % pacientů užívajících přípravek Fampridine Accord v porovnání s 1,9 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích se vyskytly infekce (viz bod 4.8) a nelze vyloučit zvýšenou míru infekcí a zhoršenou imunitní odpověď.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současná léčba s jinými léčivými přípravky obsahujícími fampridin (4-aminopyridin) je kontraindikována (viz bod 4.3).

Fampridin je vylučován především ledvinami, z čehož aktivní renální sekrece pokrývá asi 60 % (viz bod 5.2). OCT2 je transportér odpovědný za aktivní sekreci fampridinu. Proto je současné podávání fampridinu s inhibitory OCT2, například cimetidinem, kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné podávání fampridinu s léčivými přípravky, které jsou substráty OCT2, například karvedilolem, propranololem nebo metforminem, má být prováděno s opatrností (viz bod 4.4).

Interferon: fampridin byl podáván současně s interferonem-beta a žádné farmakokinetické interakce těchto léčivých přípravků nebyly pozorovány.

Baklofen: fampridin byl podáván současně s baklofenem a žádné farmakokinetické interakce těchto léčivých přípravků nebyly pozorovány.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání fampridinu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z bezpečnostních důvodů je vhodné se podávání přípravku Fampridine Accord v těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se fampridin vylučuje do lidského nebo zvířecího mateřského mléka. Podávání přípravku Fampridine Accord během kojení se nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fampridine Accord má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože fampridin může způsobovat závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost fampridinu byla hodnocena v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích, v otevřených dlouhodobých studiích a po uvedení přípravku na trh.

Identifikované nežádoucí účinky jsou většinou neurologické a zahrnují záchvaty, nespavost, úzkost, poruchy rovnováhy, závratě, parestezie, třes, bolest hlavy a astenii. To je v souladu s farmakologickou aktivitou fampridinu. Infekce močového systému (vyskytly se asi u 12 % pacientů) jsou popisovány jako nejčastější nežádoucí účinky (s nejvyšší incidencí), které byly identifikovány v placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s roztroušenou sklerózou užívajících fampridin v doporučené dávce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Vyjadřování frekvence podle MedDRA
Infekce a infestace	Infekce močového systému ¹ Chřipka ¹ Nazofaryngitida ¹ Virové infekce ¹	Velmi časté Časté Časté Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe Angioedém Hypersensitivita	Méně časté Méně časté Méně časté
Psychiatrické poruchy	Nespavost Úzkost	Časté Časté

Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy Poruchy rovnováhy Vertigo Parestezie Třes Záchvat ² Neuralgie trigeminu ³	Časté Časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté
	Tachykardie	Méně časté
Cévní poruchy	Nízký krevní tlak ⁴	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Faryngolaryngeální bolest	Časté Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Zácpa Dyspepsie	Časté Časté Časté Časté
Poruchy kůže a podkožních tkání	Vyrážka Kopřivka	Méně časté Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolesti v zádech	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Nepříjemný pocit na hrudi ²	Časté Méně časté

¹Viz bod 4.4

²Viz body 4.3 a 4.4

³Zahrnuje jak příznaky *de novo*, tak zhoršení stávající neuralgie trigeminu.

⁴Tyto příznaky byly zaznamenány v kontextu hypersensitivity.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersensitivita

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersensitivní reakce (včetně anafylaktické reakce), které nastaly s jedním nebo více následujícími příznaky: dyspnoí, nepříjemným pocitem na hrudi, nízkým krevním tlakem, angioedémem, vyrážkou nebo kopřivkou. Další informace o hypersensitivní reakci viz bod 4.3 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Příznaky

Akutní příznaky předávkování fampridinem odpovídaly excitaci centrálního nervového systému a zahrnovaly zmatenost, třes, pocení, záchvat a amnézii.

Nežádoucí účinky vysokých dávek 4-aminopyridinu na centrální nervový systém zahrnují závratě, zmatenost, záchvaty, status epilepticus, mimovolní a choreoatetoidní pohyby. Další nežádoucí účinky vysokých dávek zahrnují případy srdečních arytmií (například supraventrikulární tachykardie a bradykardie) a ventrikulární tachykardii jako následek potenciálního prodloužení QT. Byly rovněž hlášeny případy hypertenze.

Postup při předávkování

Pacientům s předávkováním má být poskytnuta podpůrná léčba. Opakované záchvaty mají být léčeny benzodiazepiny, fenytoinem nebo jinou vhodnou akutní antikonvulzivní léčbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX07.

Farmakodynamické účinky

Fampridin je blokátorem draslíkových kanálů. Blokádou draslíkových kanálů snižuje fampridin tok iontů těmito kanály, čímž prodlužuje repolarizaci a zvyšuje tak tvorbu akčních potenciálů v demyelinizovaných axonech i neurologickou funkci. Je pravděpodobné, že v důsledku zvýšené tvorby akčních potenciálů, může být v centrálním nervovém systému vedeno více impulsů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny tři randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované konfirmační studie fáze III (MS-F203, MS-F204 a 218MS305). Podíl pacientů reagujících na léčbu byl nezávislý na souběžně podávané imunomodulační terapii (zahrnující interferony, glatiramer-acetát, fingolimod a natalizumab). Dávka fampridinu byla 10 mg 2x denně.

Studie MS-F203 a MS-F204

Primárním cílovým parametrem ve studiích MS-F203 a MS-F204 byla rychlost chůze respondéra měřená tzv. testem T25FW, kdy se měří čas, za který pacient ujde vzdálenost 7,62 m (25 stop). Respondér byl definován jako pacient, který dosahoval soustavně vyšší rychlosti chůze alespoň při třech ze čtyř možných kontrol během dvojité zaslepeného období sledování, ve srovnání s maximální hodnotou dosaženou při pěti kontrolách v období bez léčby.

Ve srovnání s placebem byl mezi pacienty léčenými fampridinem významně vyšší podíl respondérů (MS-F203: 34,8 % vs. 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % vs. 9,3 %, $p < 0,001$).

Pacienti s odpovědí na léčbu fampridinem zvýšili rychlost své chůze v průměru o 26,3 % oproti 5,3 % na placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) a 25,3 % oproti 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Ke zlepšení došlo rychle (v průběhu týdnů) po zahájení užívání fampridinu.

Bylo pozorováno statisticky a klinicky významné zlepšení chůze měřené pomocí 12položkové škály hodnocení poruch chůze při onemocnění roztroušenou sklerózou.

Tabulka 1: Studie MS-F203 a MS-F204

STUDIE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg 2x denně	Placebo	Fampridin 10 mg 2x denně
Počet subjektů	72	224	118	119
Konzistentní zlepšení	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Rozdíl CI _{95%} hodnota p		26,5 % 17,6 %, 35,4 % < 0,001		33,5 % 23,2 %, 43,9 % < 0,001
≥20 % zlepšení	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Rozdíl		20,6 %		19,2 %
CI _{95%} hodnota p		11,1 %, 30,1 % < 0,001		8,5 %, 29,9 % < 0,001
Rychlost chůze Stop/sekundu	Stop za sekundu	Stop za sekundu	Stop za sekundu	Stop za sekundu
Výchozí hodnota	2,04	2,02	2,21	2,12
Konečná hodnota	2,15	2,32	2,39	2,43
Změna	0,11	0,30	0,18	0,31
Rozdíl hodnota p	0,19 0,010		0,12 0,038	
Průměrná změna v %	5,24	13,88	7,74	14,36
Rozdíl hodnota p	8,65 < 0,001		6,62 0,007	
Skóre MSWS-12 (průměr, δ)				
Výchozí hodnota	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Průměrná změna	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Rozdíl hodnota p	2,83 0,084		3,65 0,021	
LEMMT (průměr, δ) (manuální test svalové síly dolních končetin)				
Výchozí hodnota	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Průměrná změna	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Rozdíl hodnota p	0,08 0,003		0,05 0,106	
Skóre dle Ashwortha (test svalové spasticity)				
Výchozí hodnota	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Průměrná změna	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Rozdíl hodnota p	0,10 0,021		0,10 0,015	

Studie 218MS305

Studie 218MS305 byla provedena na 636 subjektech s roztroušenou sklerózou a poruchou chůze. Dvojitě zaslepená léčba trvala 24 týdnů s následným sledováním po ukončení léčby v délce 2 týdnů. Primárním cílovým parametrem bylo zlepšení schopnosti chodit měřené jako podíl pacientů, kteří dosáhli v průběhu 24 týdnů průměrného zlepšení o ≥ 8 bodů oproti výchozí hodnotě skóre MSWS-12.

V této studii byl z důvodu léčby zaznamenán statisticky významný rozdíl s větším podílem pacientů léčených fampridinem, kteří vykazovali zlepšení schopnosti chodit oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo (relativní riziko 1,38 (95% CI: [1,06; 1,70])). Zlepšení se obecně objevilo po dvou až čtyřech týdnech od zahájení léčby a vymizelo během dvou týdnů po jejím ukončení.

Pacienti léčení fampridinem také vykazovali statisticky významné zlepšení v testu rychlosti postavení se a chůze (*Timed Up and Go* – TUG), kterým se měří statická a dynamická rovnováha a fyzická mobilita. V tomto sekundárním cílovém parametru dosáhl větší podíl pacientů léčených fampridinem průměrného zlepšení o $\geq 15\%$ oproti výchozí hodnotě rychlosti v TUG testu během období 24 týdnů ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Rozdíl podle Bergovy škály rovnováhy (*Berg Balance Scale* – BBS; měření statické rovnováhy) nebyl statisticky významný.

Pacienti léčení fampridinem navíc vykazovali statisticky významné průměrné zlepšení fyzického skóre podle škály Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) oproti výchozí hodnotě v porovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (LSM rozdíl -3,31, $p < 0,001$).

Tabulka 2: Studie 218MS305

Po dobu 24 týdnů	Placebo N = 318*	Fampridin 10 mg 2× denně N = 315*	Rozdíl (95 % CI) p - hodnota
Podíl pacientů s průměrným zlepšením o ≥ 8 bodů oproti výchozí hodnotě skóre MSWS-12	34 %	43 %	Rozdíl rizik: 10,4 % (3 %; 17,8 %) 0,006
Skóre MSWS-12 Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22; -2,06) < 0,001
TUG Podíl pacientů s průměrným zlepšením rychlosti o $\geq 15\%$ v TUG testu	35 %	43 %	Rozdíl rizik: 9,2 % (0,9 %; 17,5 %) 0,03
TUG Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě (s)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
Fyzické skóre MSIS-29 Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13; -1,50) < 0,001
Skóre BBS Výchozí hodnota Zlepšení oproti výchozí hodnotě	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

*Populace se záměrem léčby = 633; LSM = střední hodnota při výpočtu metodou nejmenších čtverců (Least square mean)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím fampridin u všech podskupin pediatrické populace v léčbě roztroušené sklerózy s poruchou chůze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaný fampridin je rychle a kompletně absorbován ze zažívacího traktu. Fampridin má úzký terapeutický index. Absolutní biologická dostupnost tablet s prodlouženým uvolňováním obsahujících fampridin dosud nebyla hodnocena, ale relativní biologická dostupnost (ve srovnání s vodním perorálním roztokem) je 95 %. Tableta s prodlouženým uvolňováním obsahující fampridin se vstřebává pomaleji, což se projevuje pomalejším zvyšováním plazmatické koncentrace a nižší hodnotou maximální koncentrace, bez účinku na rozsah absorpce.

Pokud jsou tablety fampridinu podávány s jídlem, zmenší se plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase ($AUC_{0-\infty}$) fampridinu asi o 2-7 % (10 mg dávka). Nepředpokládá se, že by toto malé snížení AUC způsobilo snížení terapeutické účinnosti. C_{max} se však zvyšuje o 15-23 %. Vzhledem k tomu, že existuje zřetelný vztah mezi C_{max} a nežádoucími účinky závislými na dávce, doporučuje se užívat fampridin na lačno (viz bod 4.2).

Distribuce

Fampridin je v tučích rozpustný léčivý přípravek, který snadno prochází hematoencefalickou bariérou. Fampridin se z větší části neváže na plazmatické proteiny (vázaná frakce se v lidské plazmě pohybuje mezi 3-7 %). Distribuční objem fampridinu je asi 2,6 l/kg. Fampridin není substrátem glykoproteinu P.

Biotransformace

Fampridin je u člověka metabolizován oxidací na 3-hydroxy-4-aminopyridin a dále konjugován na 3-hydroxy-4-aminopyridin-sulfát. *In vitro* nebyla nalezena žádná farmakologická aktivita metabolitů fampridinu proti vybraným draslíkovým kanálům.

Zdá se, že 3-hydroxylace fampridinu na 3-hydroxy-4-aminopyridin lidskými jaterními mikrozomy je katalyzována cytochromem P450 2E1 (CYP2E1).

Byla prokázána přímá inhibice CYP2E1 30 μ mol fampridinu (přibližně 12 % inhibice), což je asi 100násobek průměrné plazmatické koncentrace fampridinu, naměřené po podání 10mg tablety.

Působení fampridinu na kultivované lidské hepatocyty mělo malý nebo žádný vliv na indukci enzymové aktivity CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP3A4/5.

Eliminace

Hlavní cestou vylučování fampridinu je renální exkrece, přičemž přibližně 90 % dávky je během 24 hodin po podání vyloučeno močí ve formě původního léčivého přípravku. Díky kombinované glomerulární filtraci a aktivní exkreci prostřednictvím renálního transportéru OCT2 je renální clearance (CLR 370 ml/min) podstatně vyšší než rychlost glomerulární filtrace. Vylučování stolicí tvoří méně než 1 % podané dávky.

Fampridin se vyznačuje lineární (na dávce závislou) farmakokinetikou s terminálním poločasem vylučování asi 6 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase (AUC) se proporcionálně zvyšují s dávkou. U pacientů s normální funkcí ledvin nebyla prokázána klinicky relevantní kumulace fampridinu užívaného v doporučených dávkách. U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke kumulaci úměrně k míře poruchy funkce ledvin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby:

Fampridin je primárně vylučován v nezměněné formě ledvinami, a vzhledem k tomu, že je známo, že clearance kreatininu se s věkem snižuje, doporučuje se u starších osob monitorovat renální funkce (viz bod 4.2).

Pediatrická populace:

Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Fampridin je primárně vylučován ledvinami v nezměněné podobě, proto u pacientů, u kterých by funkce ledvin mohla být snížena, má být funkce ledvin vyšetřena. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin lze očekávat asi 1,7 až 1,9krát vyšší koncentrace fampridinu než u pacientů s normální funkcí ledvin. Přípravek Fampridine Accord nesmí být podáván pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po podání opakovaných perorálních dávek fampridinu byla studována u několika druhů zvířat.

Nežádoucí účinky po perorálním podání fampridinu měly rychlý nástup, nejčastěji se objevovaly již do dvou hodin po podání dávky. Klinické příznaky po vysokých jednorázových dávkách nebo nižších opakovaných dávkách byly podobné u všech studovaných druhů a zahrnovaly třesy, křeče, ataxii, dušnost, rozšíření zornic, vyčerpání, vydávání abnormálních zvuků, zrychlené dýchání a nadměrné slinění. Byly rovněž pozorovány změny chůze a zvýšená podrážděnost. Tyto klinické příznaky nejsou neočekávané a jedná se o projevy nadměrné farmakologické aktivity fampridinu. Kromě toho byly u potkanů pozorovány jednotlivé případy fatální obstrukce močových cest. Klinická relevance těchto nálezů nebyla dosud objasněna, ale příčinná souvislost s léčbou fampridinem nemůže být vyloučena.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů a králíků bylo při dávkách toxických pro matku pozorováno snížení tělesné hmotnosti a životaschopnosti plodů a mláďat. Nebylo však pozorováno žádné zvýšené riziko malformací nebo nežádoucích účinků na fertilitu.

Série studií *in vitro* a *in vivo* neprokázaly žádný mutagenní, klastogenní nebo kancerogenní potenciál fampridinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hypromelóza (E464)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Magnesium-stearát (E572)

Potah

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. září 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fampridine Accord 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
fampridinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje fampridinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety s prodlouženým uvolňováním
28 x 1 tableta s prodlouženým uvolňováním
56 x 1 tableta s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Fampridine Accord

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fampridine Accord 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
fampridinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Dodržte 12hodinový interval mezi dvěma tabletami.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Fampridine Accord 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním fampridinum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Fampridine Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fampridine Accord užívat
3. Jak se přípravek Fampridine Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fampridine Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Fampridine Accord a k čemu se používá

Přípravek Fampridine Accord je lék užívaný ke zlepšení chůze u dospělých (18 let a více) s roztroušenou sklerózou (RS) a s ní souvisejícím postižením chůze. Zánět u roztroušené sklerózy ničí ochranné pouzdro kolem nervů a způsobuje svalovou slabost, svalovou ztuhlost a obtížnou chůzi.

Přípravek Fampridine Accord obsahuje léčivou látku fampridin, která patří do skupiny léčiv zvaných blokátory draslíkových kanálů. Působí tak, že zabraňuje odtoku draslíku z nervových buněk, které byly poškozeny RS. Předpokládá se, že tento léčivý přípravek umožňuje lepší vedení signálů nervem, což zlepšuje Vaši chůzi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fampridine Accord užívat

Neužívejte přípravek Fampridine Accord

- jestliže jste **alergický(á)** na fampridin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste měl(a) někdy **záchvat** (záchvat křečí),
- jestliže Vám lékař nebo zdravotní sestra sdělili, že máte středně těžké nebo těžké **problémy s ledvinami**,
- pokud užíváte léčivý přípravek, který se nazývá cimetidin,
- pokud užíváte **jakýkoli jiný přípravek obsahující fampridin**. Mohlo by to zvýšit riziko vzniku závažných nežádoucích účinků.

Informujte svého lékaře a neužívejte přípravek Fampridine Accord, pokud se Vás něco z výše uvedeného týká.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fampridine Accord se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem

- Jestliže cítíte bušení srdce (*palpitace*).
- Jestliže jste náchylný(á) k infekcím.
- Při chůzi byste měl(a) podle potřeby používat pomůcku, jako je například podpurná/vycházková hůl. Užívání tohoto léčivého přípravku Vám může způsobovat závratě nebo poruchy rovnováhy, což může mít za následek zvýšené riziko pádů.
- Jestliže máte nějaké faktory nebo užíváte nějaké léky, které ovlivňují riziko vzniku záchvatu.
- Jestliže Vám lékař sdělil, že máte mírné problémy s ledvinami.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, **informujte svého lékaře dříve**, než začnete přípravek Fampridine Accord užívat.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Fampridine Accord dětem ani dospívajícím do 18 let.

Starší osoby

Před zahájením nebo v průběhu léčby bude možná Váš lékař kontrolovat, zda máte správnou funkci ledvin.

Další léčivé přípravky a přípravek Fampridine Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte jiné léky, které obsahují fampridin, přípravek Fampridine Accord neužívejte.

Jiné léčivé přípravky, které ovlivňují funkci ledvin

Váš lékař bude zvláště opatrný, jestliže je fampridin podáván současně s jakýmkoliv léčivým přípravkem, který může ovlivňovat schopnost ledvin vylučovat léky (jako je například karvedilol, propranolol a metformin).

Přípravek Fampridine Accord s jídlem a pitím

Přípravek Fampridine Accord má být užíván bez jídla, tedy nalačno.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, **porad'te se se svým lékařem dříve**, než začnete tento přípravek užívat.

Užívání přípravku Fampridine Accord během těhotenství se nedoporučuje.

Váš lékař zváží přínos léčby přípravkem Fampridine Accord pro Vás ve srovnání s rizikem pro Vaše dítě.

Během užívání přípravku Fampridine Accord **nekojte**.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Fampridine Accord může mít vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje, může způsobovat závratě. Dříve než začnete řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroj, ujistěte se, že nejste léčivým přípravkem ovlivněn(a).

3. Jak se přípravek Fampridine Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Fampridine Accord je dostupný jen na lékařský předpis a pod kontrolou lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou RS.

Lékař Vám nejprve předepíše přípravek na 2 až 4 týdny. Po 2 až 4 týdnech bude léčba přehodnocena.

Doporučená dávka přípravku je

Jedna tableta ráno a **jedna** tableta večer (ve 12hodinovém intervalu). Neužívejte více jak dvě tablety denně. Mezi užitím tablet **musí být interval 12 hodin**. Neberte tablety častěji než po 12 hodinách.

Každou tabletu spolkněte celou a zapijte ji vodou. Tabletou nedělte, nedrťte, nerozpouštějte, necucejte ani nežvýkejte. V opačném případě by mohlo dojít ke zvýšení rizika nežádoucích účinků.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Fampridine Accord, než jste měl(a)

Jestli jste užil(a) příliš mnoho tablet, **okamžitě kontaktujte svého lékaře.**

Jestliže jdete k lékaři, vezměte krabičku přípravku Fampridine Accord s sebou.

Při předávkování si můžete všimnout pocení, jemného třesu (*tremoru*), závratí, zmatenosti, ztráty paměti (*amnézie*) a záchvatu. Můžete si všimnout i jiných účinků, které zde nejsou uvedeny.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Fampridine Accord

Jestliže jste zapomněl(a) tabletu užít, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Mezi každou tabletou **musíte vždy ponechat interval 12 hodin**.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás rozvine záchvat, okamžitě přestaňte užívat přípravek Fampridine Accord a informujte svého lékaře.

Pokud pociťujete jeden nebo více z následujících příznaků alergie (*přecitlivělosti*): oteklý obličej, oteklá ústa, oteklé rty, oteklé hrdlo či oteklý jazyk, zrudnutí či svědění pokožky, tlak na hrudníku a dýchací potíže, **přestaňte přípravek Fampridine Accord užívat a odeberte se okamžitě k lékaři.**

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu vyjmenovány níže:

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob:

- Infekce močového systému

Časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob:

- Pocit nestability
- Závratě
- Pocit točení hlavy (*vertigo*)
- Bolest hlavy
- Pocit slabosti a únavy
- Potíže se spánkem
- Úzkost
- Jemný třes (*tremor*)
- Necitlivost nebo mravenčení kůže
- Bolest v krku
- Běžné nachlazení (*nazofaryngitida*)
- Chřipka (*influenza*)
- Dechové potíže (dušnost)
- Nevolnost (*pocit na zvracení*)
- Zvracení
- Zácpa
- Žaludeční nevolnost (podrážděný žaludek)
- Bolest v zádech
- Bušení srdce, které můžete cítit (*palpitace*)

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob:

- Záchvaty
- Alergická reakce (*přecitlivělost*)
- Nový nástup nebo zhoršení bolesti nervu v obličeji (*neuralgie trojklaného nervu*)
- Zrychlení srdeční frekvence (*tachykardie*)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fampridine Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Fampridine Accord obsahuje

- **Léčivou látkou je** fampridinum.
- Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje fampridinum 10 mg.
- **Dalšími složkami** jsou:
- Jádru tablety: hypromelóza (E464), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), mikrokrystalická celulóza (E460), magnesium-stearát (E572);
- Potah: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521)

Jak přípravek Fampridine Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Bílé až téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami o velikosti přibližně 13,1 x 8,1 mm s vyraženým „FH6“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

Fampridine Accord 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou baleny v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 28 x 1 nebo 56 x 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.