

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 10 mg fampridin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Hvide til offwhite, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter med facetslebne kanter, ca. 13,1 x 8,1 mm, præget med 'FH6' på den ene side og jævne på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fampridine Accord er indiceret til forbedring af gangevnen hos voksne patienter med multipel sklerose (MS) med gangbesvær (EDSS 4-7).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Fampridine Accord er receptbelagt og skal forestås af læger med særligt kendskab til behandling af MS.

Dosering

Den anbefalede dosis er én 10 mg tablet, to gange dagligt, som tages med 12 timers mellemrum (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen). Fampridine Accord bør ikke tages hyppigere eller i højere doser end anbefalet (se pkt. 4.4). Tabletterne skal ikke indtages i forbindelse med et måltid (se pkt 5.2).

Påbegyndelse og evaluering af behandlingen med Fampridine Accord

- Behandling med Fampridine Accord bør initieres med en to til fire ugers behandlingsperiode, idet de kliniske fordele normalt vil kunne observeres indenfor to til fire uger efter behandlingsstart.
- Vurdering af gangevnen, eksempelvis 25 fods testen (*Timed 25 Foot Walk*; T25FW) eller 12-punkts multipel sklerose-gangskalaen (*12-item Sclerosis Walking Scale*; MSWS-12), anbefales for at vurdere forbedringer i løbet af to til fire uger. Såfremt der ikke observeres nogen forbedring, bør Fampridine Accord seponeres.
- Fampridine Accord bør seponeres, såfremt patienten ikke oplever nogen fordele.

Reevaluering af behandlingen med Fampridine Accord

Hvis der observeres en forværring i gangevnen, bør lægerne overveje at afbryde behandlingen med henblik på at revurdere fordelene ved Fampridine Accord (se ovenfor). Revurderingen bør omfatte et

behandlingsstop med Fampridine Accord og gennemførelse af en vurdering af gangevnen. Fampridine Accord bør seponeres, såfremt patienten ikke længere oplever nogen fordel af behandlingen.

Glemt dosis

Det sædvanlige doseringsregime bør altid følges. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Ældre

Nyrefunktionen skal undersøges hos ældre, inden behandlingen med Fampridine Accord påbegyndes. Det anbefales at overvåge nyrefunktionen hos ældre med henblik på registrering af eventuel nyresvækkelse (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Fampridine Accord er kontraindiceret til patienter med let, moderat og alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <50 ml/min.) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Fampridins sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data.

Administration

Fampridine Accord er til oral brug.

Tabletten skal synkes hel. Den må ikke deles, knuses, opløses, suttes eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for fampridin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med andre lægemidler indeholdende fampridin (4-aminopyridin).

Patienter med krampeanfald i anamnesen, eller som samtidig lider af krampeanfald.

Patienter med moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <50 ml/min.).

Samtidig brug af Fampridine Accord med lægemidler, som hæmmer organisk kationstransporter 2 (OCT2), f.eks. cimetidin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for krampeanfald

Behandling med fampridin øger risikoen for krampeanfald (se pkt. 4.8).

Fampridine Accord bør administreres med forsigtighed ved tilstedeværelse af faktorer, som kan sænke tærsklen for krampeanfald.

Behandlingen med Fampridine Accord bør afbrydes i patienter, som får et krampeanfald under behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Fampridin udskilles uændret og primært gennem nyrerne. Patienter med nedsat nyrefunktion har højere plasmakoncentrationer, som associeres med øgede bivirkninger, især neurologiske bivirkninger. Det anbefales at evaluere nyrefunktionen inden behandlingen samt overvåge nyrernes funktion regelmæssigt under behandlingen hos alle patienter (især hos ældre, hvor nyrefunktionen kan være svækket). Kreatininclearance kan vurderes vha. Cockcroft-Gault-formlen.

Der bør udvises forsigtighed, når Fampridine Accord ordineres til patienter med let nyreinsufficiens eller til patienter, der tager lægemidler, som er substrater for OCT2, f.eks. carvedilol, propranolol og metformin.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføringen er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion). De fleste tilfælde opstod i løbet af den første behandlingsuge. Særlig opmærksomhed bør udvises ved behandling af patienter med allergiske reaktioner i anamnesen. Hvis der opstår en anafylaktisk eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal Fampridine Accord seponeres, og behandling med Fampridine Accord må ikke påbegyndes igen.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Fampridine Accord bør administreres med forsigtighed til patienter med kardiovaskulære symptomer som hjerterytmeforstyrrelser og sinoatriale eller atrioventrikulære ledningsforstyrrelser (disse virkninger ses ved overdosering). Der foreligger kun få data om sikkerhed for disse patienter.

Den øgede forekomst af svimmelhed eller balanceforstyrrelser set med fampridin kan resultere i en øget risiko for fald. Derfor bør patienter bruge ganghjælpemidler efter behov.

I kliniske studier blev der observeret et lavt antal hvide blodlegemer hos 2,1 % af fampridin-patienterne, versus 1,9 % af patienterne, der fik placebo. Der blev observeret infektioner i de kliniske studier (se pkt. 4.8) og en øget infektionshyppighed samt et nedsat immunrespons kan ikke udelukkes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Samtidig behandling med andre lægemidler der indeholder fampridin (4-aminopyridin) er kontraindiceret (se pkt 4.3).

Fampridin elimineres hovedsageligt via nyrerne med en aktiv nyresekretion på cirka 60% (se pkt. 5.2). OCT2 er den transporter, der er ansvarlig for den aktive sekretion af fampridin. Derfor er samtidig brug af fampridin og andre lægemidler, som hæmmer OCT2, f.eks. cimetidin, kontraindiceret (se pkt. 4.3) og samtidig brug af fampridin og andre lægemidler, der er substrater af OCT2, eksempelvis carvedilol, propranolol og metformin (se pkt 4.4) bør ske med forsigtighed.

Interferon: Fampridin er blevet administreret samtidig med interferon-beta, og der er ikke observeret nogen farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.

Baclofen: Fampridin er blevet administreret samtidig med baclofen, og der er ikke observeret nogen farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af fampridin til gravide kvinder.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør Fampridine Accord undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om fampridin udskilles i mælken hos mennesker og dyr. Fampridine Accord anbefales ikke under amning.

Fertilitet

Der er ikke set nogen uønskede virkninger på fertiliteten i dyrestudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fampridine Accord påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, idet fampridin kan forårsage svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved fampridin er blevet vurderet i randomiserede, kontrollerede kliniske studier, i ublindede længerevarende studier og efter markedsføring.

De identificerede bivirkninger er overvejende neurologiske og inkluderer krampeanfald, søvnløshed, angst, balanceforstyrrelse, svimmelhed, paræsthesi, rysten, hovedpine og slaphed. Dette stemmer overens med fampridins farmakologiske aktivitet. Den største hyppighed af bivirkninger påvist i placebokontrollerede studier hos MS patienter behandlet med fampridin i den anbefalede dosis er urinvejsinfektion (hos cirka 12% af patienterne).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er anført nedenfor efter organklasser og absolut frekvens. Hyppighederne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Frekvenskategori
Infektioner og infestationer	Urinvejsinfektion ¹	Meget almindelig
	Influenza ¹	Almindelig
	Nasofaryngitis ¹	Almindelig
	Virusinfektion ¹	Almindelig
Immunsystemet	Anafylaksi	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke almindelig
	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Almindelig
	Angst	Almindelig

Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Balanceforstyrrelse Vertigo Paræstesi Rysten Krampeanfald ² Trigeminusneuralgi ³	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer Takykardi	Almindelig Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension ⁴	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Smerter i svælget	Almindelig Almindelig
Mave-tarmkanalen	Kvalme Opkastning Forstoppelse Fordøjelsesbesvær	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt Urticaria	Ikke almindelig Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmærter	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni Brystgener ²	Almindelig Ikke almindelig

¹ Se pkt. 4.4

² Se pkt. 4.3 og 4.4

³ Omfatter både *de novo* symptomer og forværring af eksisterende trigeminusneuralgi

⁴ Disse symptomer blev observeret i forbindelse med overfølsomhed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Efter markedsføringen er der indberettet overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi) i forbindelse med et eller flere af følgende symptomer: Dyspnø, brystgener, hypotension, angioødem, udslæt og urticaria. For yderligere information om overfølsomhedsreaktioner, se pkt. 4.3 og 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Akutte symptomer på overdosering med fampridin var overensstemmende med stimulering af centralnervesystemet og inkluderede forvirring, rysten, diaforese, krampeanfald og amnesi.

Bivirkninger relateret til centralnervesystemet ved høje doser af 4-aminopyridin inkluderer svimmelhed, forvirring, krampeanfald, status epilepticus, ufrivillige og koreoatetoide bevægelser. Andre bivirkninger forårsaget af høje doser inkluderer tilfælde af hjerterytmie (f.eks. supraventrikulær takykardi og bradykardi) og ventrikulær takykardi som en konsekvens af potentiel QT-forlængelse. Der er også modtaget rapporter om hypertension.

Behandling

Patienter, som har taget en overdosis, skal gives passende understøttende behandling. Gentagne krampeanfald bør behandles med benzodiazepin, fenytoin eller anden egnet behandling af akutte krampeanfald.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, ATC-kode: N07XX07.

Farmakodynamisk virkning

Fampridin er en kalium-kanal blokker. Ved blokering af kalium-kanaler reducerer fampridin ionstrømmen gennem disse kanaler og forlænger derved repolarisering og forstærker således dannelsen af aktionspotentialer i demyeliniserede axoner og den neurologiske funktion. Ved at forstærke dannelse af aktionspotentialer, formodes det, at flere impulser ledes i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede bekræftende fase III-studier (MS-F203, MS-F204 og 218MS305). Andelen af patienter, der responderede, var uafhængig af samtidig immunmodulerende behandling (herunder interferoner, glatirameracetat, fingolimod og natalizumab). Dosis af fampridin var 10 mg 2 gange dagligt.

Studierne MS-F203 og MS-F204

Det primære endepunkt i studierne MS-F203 og MS-F204 var forbedring af ganghastighed målt ved T25FW, dvs. den tid det tager at gå ca. 7,5 m. En responder blev defineret som en patient, som konsistent havde hurtigere ganghastighed ved mindst tre besøg ud af fire i den dobbeltblinde periode sammenlignet med den maksimale ganghastighed blandt fem besøg uden behandling.

En betydelig større del af patienterne i behandling med fampridin var respondere i sammenligning med placebo (MS-F203: 34,8% mod 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% mod 9,3%, $p < 0,001$).

Patienter, som viste respons på fampridin, øgede i gennemsnit ganghastigheden med 26,3% mod 5,3% af patienterne på placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) og 25,3% mod 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). Forbedringen viste sig hurtigt (inden for uger) efter behandlingsstart med fampridin.

Der blev observeret statistisk og klinisk betydningsfulde forbedringer i ganghastigheden målt vha. 12-punkts MS-gangskalaen (*12-item Multiple Sclerosis Walking Scale*).

Tabel 1: Studierne MS-F203 og MS-F204

STUDIE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg 2 gange dagligt	Placebo	Fampridin 10 mg 2 gange dagligt
Antal patienter	72	224	118	119
Konsistent forbedring	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Forskel		26,5%		33,5%
CI _{95%}		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
P-værdi		< 0,001		< 0,001
≥20% forbedring	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Forskel		20,6%		19,2%
CI _{95%}		11,1%,30,1%		8,5%,29,9%
P-værdi		<0,001		<0,001
Ganghastighed fod/sek.	Fod pr. sek.	Fod pr. sek.	Fod pr. sek.	Fod pr. sek.
Baseline	2,04	2,02	2,21	2,12
Endepunkt	2,15	2,32	2,39	2,43
Ændring	0,11	0,30	0,18	0,31
Forskel		0,19		0,12
P-værdi		0,010		0,038
Gennemsnitlig ændring	5,24	13,88	7,74	14,36
Forskel		8,65		6,62
P-værdi		< 0,001		0,007
MSWS-12-score (gennemsnit, SEM)				
Baseline	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Gennemsnitlig ændring	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Forskel		2,83		3,65
P-værdi		0,084		0,021
LEMMT (gennemsnit SEM,) (Manuel muskeltest for underekstremiteter)				
Baseline	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Gennemsnitlig ændring	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Forskel		0,08		0,05
P-værdi		0,003		0,106
Ashworth-score (En test for muskel- spasticitet)				
Baseline	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Gennemsnitlig ændring	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Forskel		0,10		0,10
P-værdi		0,021		0,015

Studie 218MS305

Studie 218MS305 blev udført med 636 patienter med multipel sklerose og nedsat gangevne. Varigheden af den dobbeltblinde behandling var 24 uger med opfølgning 2 uger efter behandlingsafslutning. Det primære endepunkt var forbedring i gangevnen målt som andelen af

patienter, der opnåede en gennemsnitlig forbedring på ≥ 8 point i *baseline*-MSWS-12-scoren over 24 uger. I dette studie var der en signifikant behandlingsforskel med en større andel af fampridin-behandlede patienter, der fremviste en forbedring i gangevnen, sammenlignet med patienter i placebo-gruppen (relativ risiko 1,38 (95 % CI: [1,06; 1,70])). Forbedringerne viste sig generelt i løbet af 2 til 4 uger efter behandlingsstart og forsvandt i løbet af 2 uger efter behandlingsophør.

Fampridin-behandlede patienter viste også en statistisk signifikant forbedring i TUG (*Timed Up and Go*)-testen, som er et mål for statisk og dynamisk balance og fysisk mobilitet. For dette sekundære endepunkt opnåede en større andel af fampridin-behandlede patienter en ≥ 15 % gennemsnitlig forbedring i *baseline*-TUG-hastighed i løbet af en 24-ugers periode sammenlignet med placebo-gruppen. Forskellen i Bergs balanceskala (BBS, et mål for statisk balance) var ikke statistisk signifikant.

Endvidere viste patienter behandlet med fampridin en statistisk signifikant gennemsnitlig forbedring fra *baseline* i fysisk score på MSIS-29-skalaen (*Multiple Sclerosis Impact Scale*) (LSM-forskel -3,31, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo-gruppen.

Tabel 2: Studie 218MS305

I en periode på 24 uger	Placebo N = 318*	Fampridin 10 mg BID N = 315*	Forskel (95 % CI) P-værdi
Andel af patienter med gennemsnitlig forbedring på ≥ 8 point i <i>baseline</i> -MSWS-12-score	34 %	43 %	Risikoforskel: 10,4 % (3 %; 17,8 %) 0,006
MSWS-12-score Baseline Forbedring fra baseline	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22; -2,06) <0,001
TUG Andel af patienter med gennemsnitlig forbedring på ≥ 15 % i TUG-hastighed	35 %	43 %	Risikoforskel: 9,2 % (0,9 %; 17,5 %) 0,03
TUG Baseline Forbedring fra baseline (sek)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LMS: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
MSIS-29-fysisk score Baseline Forbedring fra baseline	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13; -1,50) <0,001
BBS-score Baseline Forbedring fra baseline	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

**Intent to treat*-population = 633; LMS = Mindste kvadraters gennemsnit (*Least Square Mean*)

Det Europæiske Lægemiddelagentur har afstået fra kravet om indsendelse af resultater fra studier med det fampridinindeholdende referencelægemiddel i alle pædiatriske undergrupper i behandling af multipel sklerose med gangbesvær (se pkt 4.2 for information om brugen hos børn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Oralt administreret fampridin absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarmkanalen. Fampridin har et snævert terapeutisk indeks. Fampridin-depottabletternes absolutte biotilgængelighed er ikke blevet vurderet, men den relative biotilgængelighed (sammenlignet med en vandig oral opløsning) er 95%. Fampridin-depottabletten har en forsinkelse i absorptionen af fampridin, som viser sig i form af en langsommere stigning til en lavere peak-værdi, uden at påvirke absorptionsgraden.

Når fampridin-tabletterne indtages i forbindelse med et måltid, er redueringen i arealet under kurven for plasmakoncentration-tid ($AUC_{0-\infty}$) for fampridin cirka 2-7% (10 mg dosis). Den lille reduering i AUC forventes ikke at forårsage en reduering i den terapeutiske effektivitet. C_{max} øges dog med 15-23%. Der er et tydeligt forhold mellem C_{max} og dosisrelaterede bivirkninger, og derfor anbefales det ikke at tage fampridin i forbindelse med et måltid (se pkt. 4.2).

Fordeling:

Fampridin er et fedtopløseligt lægemiddel, som let passerer blod-hjernebarrieren. Fampridin bindes stort set ikke til plasmaproteiner (bindingsfraktionen varierede mellem 3-7% i humant plasma). Fampridin har en fordelingsvolumen på cirka 2,6 l/kg. Fampridin er ikke substrat for P-glykoprotein.

Biotransformation:

Fampridin metaboliseres hos mennesker ved iltning til 3-hydroxy-4-aminopyridin og konjugeres yderligere til 3-hydroxy-4-aminopyridinsulfat. Der blev ikke observeret farmakologisk aktivitet for fampridinmetabolitterne mod udvalgte kalium-kanaler *in vitro*.

3-hydroxylation af fampridin til 3-hydroxy-4-aminopyridin af humane levermikrosomer så ud til at blive katalyseret af cytochrom P450 2E1 (CYP2E1).

Der var evidens for en direkte hæmning af CYP2E1 forårsaget af fampridin ved 30 μ M (cirka 12% hæmning), hvilket er cirka 100 gange så meget som den gennemsnitlige plasma-fampridinkoncentration målt for 10 mg tabletten.

Behandlingen af dyrkede humane hepatocytter med fampridin havde ringe eller ingen virkning på induktionen af CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1- eller CYP3A4/5-enzymaktiviteter.

Elimination:

Fampridin udskilles overvejende gennem nyrerne, og cirka 90% af dosis udskilles i urinen som oprindeligt stof inden for 24 timer. Nyreclearance (CLR 370 ml/min.) er væsentlig større end den glomerulære filtrationrate på grund af kombineret glomerulær filtration og aktiv udskillelse ved hjælp af den renale OCT2-transporter. Udskillelse gennem fæces udgør under 1% af den administrerede dosis.

Fampridin udviser lineær (dosisproportional) farmakokinetik med en endelig halveringstid for udskillelse på cirka 6 timer. Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og, i mindre udstrækning, arealet under kurven for plasmakoncentration-tid (AUC) stiger proportionalt med dosis. Der er intet der tyder på klinisk relevant ophobning af fampridin taget i den anbefalede dosis hos patienter med fuld nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion ses ophobningen i forhold til graden af nedsat nyrefunktion.

Særlige populationer

Ældre:

Fampridin udskilles overvejende uændret gennem nyrerne, og da det er kendt, at kreatininclearance øges med alderen, anbefales overvågning af nyrefunktionen hos ældre patienter (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population:

Der er ingen tilgængelige data.

Patienter med nyreinsufficiens:

Fampridin udskilles overvejende uændret gennem nyrerne, og derfor bør nyrefunktionen undersøges hos patienter, hvor funktionen kan være svækket. Patienter med mild nedsat nyrefunktion kan forventes at have cirka 1,7 til 1,9 gange så stor en fampridinkoncentration, som den, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. Fampridine Accord må ikke administreres til patienter med moderat og alvorlig nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er udført toksicitetsstudier af fampridin med gentagen oral dosering hos forskellige dyrearter.

Bivirkningerne over for oralt administreret fampridin observeredes hurtigt, oftest inden for de første to timer efter dosisadministration. De kliniske tegn, som var tydelige efter store enkeltdoser eller gentagne mindre doser, lignede hinanden hos alle undersøgte arter og inkluderede rysten, kramper, ataksi, dyspnø, udvidede pupiller, svækkelse, unormal stemmeføring, øget åndedrætsfrekvens og øget sputsekretion. Der blev også observeret anormal gang og øget irritabilitet. Disse kliniske tegn var ikke uventede og repræsenterer overdrevne farmakologiske effekter af fampridin. Der blev herudover observeret enkelte tilfælde af fatal urinvejsobstruktion hos rotter. Den kliniske relevans af disse fund er endnu ikke klarlagt, men en årsagssammenhæng med fampridinbehandlingen kan ikke udelukkes.

I reproduktionstoksicitetsstudier på rotter og kaniner blev der observeret nedsat vægt og levedygtighed hos fostre og afkom ved toksiske doser hos moderen. Der sås dog ikke øget risiko for misdannelser eller uønskede virkninger på fertiliteten.

I en gruppe *in vitro* og *in vivo* studier viste fampridin ikke noget mutagent, klastogent eller karcinogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Hypromellose (E464)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Uforligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringen af dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede aluminium-aluminium-enhedsdosisblisterpakninger indeholdende 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD listen), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelvoervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE MED BLISTERPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter
fampridin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg fampridin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depottabletter
28 x 1 depottablet
56 x 1 depottablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fampridine Accord

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter
fampridin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Der skal gå 12 timer mellem hver tablet.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Fampridine Accord 10 mg depottabletter fampridin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Fampridine Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fampridine Accord
3. Sådan skal du tage Fampridine Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fampridine Accord er et lægemiddel der anvendes til at forbedre gangfunktionen hos voksne (18 år og ældre) med gangproblemer grundet multipel sklerose (MS). I multipel sklerose ødelægger en betændelsestilstand den beskyttende hinde omkring nerverne hvilket medfører muskelsvaghed, muskelstivhed og gangproblemer.

Fampridine Accord indeholder det aktive stof fampridin, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes kaliumkanal-blokkere. Deres funktion er at forhindre kalium i at forlade de nerveceller, som er blevet beskadiget af MS. Det antages, at lægemidlet virker ved at lade signaler passere mere normalt ned gennem nerven, hvilket giver dig mulighed for at gå bedre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fampridine Accord

Tag ikke Fampridine Accord

- hvis du er **allergisk** over for fampridin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fampridine Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du har kramper eller nogensinde har haft et **krampeanfald** (kaldes også anfald eller kramper)
- hvis din læge eller sygeplejersken har fortalt dig, at du har moderate eller svære **nyreproblemer**
- hvis du tager et lægemiddel, som hedder cimetidin
- hvis du **tager andre lægemidler indeholdende fampridin**. Det kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger

Tal med din læge og lad være med at tage Fampridine Accord, hvis noget af dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Fampridine Accord

- hvis du kan mærke dine hjerteslag (har hjertebanken)
- hvis du er tilbøjelig til at få infektioner
- du skal bruge hjælpemidler til at gå, såsom en stok, efter behov
- da dette lægemiddel kan gøre dig svimmel eller usikker på benene, kan det medføre en øget risiko for fald
- hvis du har nogen risiko eller får medicin, der påvirker din risiko for at få krampeanfald.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har lette nyreproblemer

Tal med din læge inden du tager Fampridine Accord, hvis noget af dette gælder for dig.

Børn og teenagere

Giv ikke Fampridine Accord til børn eller unge under 18 år.

Ældre

Inden du starter behandlingen og under behandlingen, vil din læge muligvis undersøge, om dine nyrer fungerer, som de skal.

Brug af anden medicin sammen med Fampridine Accord

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger **anden medicin**, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin..

Tag ikke Fampridine Accord, såfremt du tager anden medicin som indeholder fampridin.

Anden medicin, som påvirker nyrerne

Din læge vil være særlig forsigtig, hvis fampridin gives på samme tid som andre lægemidler, der kan påvirke hvordan dine nyrer udskiller medicin, eksempelvis carvedilol, propranolol og metformin.

Brug af Fampridine Accord sammen med mad og drikke

Fampridine Accord bør indtages uden mad, på tom mave.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før** du bruger Fampridine Accord.

Fampridine Accord anbefales ikke under graviditet.

Lægen vil overveje fordelene ved at behandle dig med Fampridine Accord i forhold til risikoen for dit barn.

Du bør ikke amme, mens du tager denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Fampridine Accord kan påvirke evnen til at køre eller betjene maskiner, det kan forårsage svimmelhed. Sørg for ikke at være påvirket, før du begynder at køre eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Fampridine Accord

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Fampridine Accord er receptpligtigt og behandlingen skal forestås af læger med erfaring i behandling af MS.

Din læge vil starte med at udskrive medicin til 2 til 4 uger. Efter 2 til 4 uger vil behandlingen blive revurderet.

Den anbefalede dosis er

Én tablet om morgenen og **én** tablet om aftenen (med 12 timers mellemrum). Tag ikke mere end to tabletter om dagen. **Lad der gå 12 timer** mellem hver tablet. Tag ikke tabletterne oftere end hver 12. time.

Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Tabletterne må hverken deles, knuses, opløses, suttes eller tygges. Det kan øge bivirkningerne.

Hvis du har taget for meget Fampridine Accord

Kontakt straks lægen, hvis du har taget for mange tabletter.

Tag Fampridine Accord-æskan med til lægen.

Ved en overdosis kan du opleve sveden, små ufrivillige, rystende, rytmiske bevægelser (tremor), svimmelhed, forvirring, hukommelsessvigt og krampeanfald. Du kan også opleve andre bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Hvis du har glemt at tage Fampridine Accord

Hvis du har glemt at tage en tablet, må du ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du skal **altid lade 12 timer** gå mellem hver tablet.

Spørg lægen, på apoteket eller sygeplejersken hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får et krampeanfald, skal du omgående **stoppe med at tage Fampridine Accord** og informere din læge herom.

Hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer på allergi (overfølsomhed): hævelse af ansigt, mund, læber, hals eller tunge, hudrødme eller hudkløe, trykken for brystet og problemer med vejrtrækningen, **skal du stoppe med at tage Fampridine Accord** og **kontakte** en læge med det samme.

Bivirkninger anføres i det følgende efter hyppighed:

Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere:

- Urinvejsinfektion

Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere:

- Usikkerhed på benene
- Svimmelhed
- Rundtossethed (vertigo)

- Hovedpine
- Følelse af svaghed og træthed
- Søvnproblemer
- Angst
- Små ufrivillige, rystende, rytmiske bevægelser (tremor)
- Følelsesløshed eller prikken i huden
- Ondt i halsen
- Forkølelse (nasofaryngitis)
- Influenza
- Åndedrætsbesvær (kortåndethed)
- Kvalme
- Opkast
- Forstoppelse
- Diaré
- Rygsmerter
- Hjerterebanken, du kan mærke dine hjerteslag (palpitationer)

Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere

- Krampeanfald
- Allergisk reaktion (overfølsomhed)
- Fremkomst af nye eller forværring af nervesmerter i ansigtet (trigeminusneuralgi)
- Hurtige hjerteslag (takykardi)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringen af dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fampridine Accord indeholder:

- **Det aktive stof** er fampridin.
 - Hver depottablet indeholder 10 mg fampridin
- **Øvrige indholdsstoffer:**

- Tabletkerne: hypromellose (E464), kolloid vandfri silica (E551), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), magnesiumstearat (E572)
- Filmovertræk: hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol (E1521)

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide til offwhite, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter med facetslebne kanter, ca. 13,1 x 8,1 mm, præget med 'FH6' på den ene side og jævne på den anden side.

Fampridine Accord 10 mg depottabletter er pakket i perforerede enhedsdosisblisterpakninger indeholdende 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.