

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fampridine Accord 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 10 mg fampridiini (*fampridinum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valge kuni valkjast, õhukese polümeerikattega ovaalne kaksikkumer 13,1 x 8,1 mm suurune kaldservadega tablett, mille ühel küljel on pimetrukk „FH6” ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fampridine Accord on näidustatud *sclerosis multiplexi* (SM) põdevate liikumispuudega (EDSS 4...7) täiskasvanud patsientide kõndimisvõime parandamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fampridine Accord'iga ravi peab toimuma rangelt arsti ettekirjutuste kohaselt ja SMi ravi kogemusega arstide järelevalve all.

Annustamine

Soovitav annus on üks 10 mg tablett kaks korda ööpäevas, võetuna 12-tunnise vahega (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul). Fampridine Accord'i ei tohi manustada sagedamini või suuremates annustes kui soovitatud (vt lõik 4.4). Tablette tuleb võtta ilma toiduta (vt lõik 5.2).

Ravi alustamine Fampridine Accord'iga ja ravi hindamine

- Algselt määratakse ravim kaheks kuni neljaks nädalaks, kuna kliinilist kasu hinnatakse tavaliselt kahe kuni nelja nädala möödumisel Fampridine Accord'i võtmise alustamisest.
- Paranemise hindamiseks kahe kuni nelja nädala jooksul on soovitatav hinnata kõndimisvõimet, nt käimistestiga, mis mõõdab 25 jala läbimiseks kuluvat aega (*Timed 25 Foot Walk*, T25FW) või 12-punktilise *sclerosis multiplexi* käimisskaalaga (*Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale*, MSWS-12). Kui paranemist ei täheldata, tuleb Fampridine Accord'iga ravi lõpetada.
- Fampridine Accord'i kasutamine tuleb lõpetada, kui patsient ei ole saanud abi.

Fampridine Accord'i ravi ümberhindamine

Kui täheldatakse kõndimisvõime alanemist, siis peavad arstid kaaluma ravi katkestamist Fampridine Accord'ist saadava kasu ümberhindamiseks (vt ülal). Ümberhindamine peab hõlmama Fampridine Accord'i ärajätmist ja kõndimisvõime hindamist. Fampridine Accord tuleb ära jätta, kui see ei avalda enam soodsat mõju patsiendi kõndimisele.

Kui annus jäi võtmata

Alati tuleb järgida tavalist annustamisrežiimi. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Eakad

Enne Fampridine Accord'iga ravi alustamist tuleb eakatel kontrollida neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni jälgimine on eakatel soovitatav, et tuvastada mis tahes neerukahjustust (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Fampridine Accord on vastunäidustatud kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid muuta.

Lapsed

Fampridiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Fampridine Accord on suukaudseks manustamiseks.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Seda ei tohi poolitada, purustada, lahustada, imeda ega närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus fampridiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne ravi teiste fampridiini (4-aminopüridiin) sisaldavate ravimitega.

Patsiendid, kellel on varem esinenud või esineb krambihogusid.

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens < 50 ml/min).

Fampridine Accord'i samaaegne manustamine ravimitega, mis on orgaanilise katioon-transportüsteem 2 (OCT2) inhibiitorid, näiteks tsimetidiin.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krambihoogude risk

Ravi Fampridine Accord'iga tõstab krambihoogude tekkeriski (vt lõik 4.8).

Fampridine Accord'i tuleb manustada ettevaatusega epileptilist läve alandada võivate riskiteguritega patsientidele.

Ravi Fampridine Accord'iga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad ravi ajal krambihood.

Neerukahjustus

Fampridiin eritatakse organismist peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu. Neerukahjustusega patsientidel on plasmakontsentratsioonid kõrgemad, mis on seotud suurenenud kõrvaltoimete esinemissagedusega, eelkõige neuroloogiliste toimetega. Neerufunktsiooni hindamine enne ravi ja selle regulaarne jälgimine ravi ajal on soovitatav kõigil patsientidel (eriti eakatel, kelle neerufunktsioon võib olla halvenenud). Kreatiniini kliirensi arvutamisel võib kasutada Cockcroft-Gaulti valemit.

Ettevaatus on vajalik, kui Fampridine Accord'i määratakse kerge neerukahjustusega patsientidele või kasutatakse koos ravimitega, mis on OCT2 substraadid, näiteks karvedilool, propranolool ja metformiin.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon); enamus neist juhtudest ilmnis ravi esimese nädala jooksul. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel on eelnevalt esinenud allergilisi reaktsioone. Kui ilmneb anafülaktiline või muu tõsine allergiline reaktsioon, tuleb Fampridine Accord'iga ravi katkestada ja ravi uuesti mitte alustada.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Fampridine Accord'i tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on kardiovaskulaarsed südame rütmihäirete ja sinuatriaalse või atrioventrikulaarse juhtivuse häirete sümptomid (neid nähte on täheldatud üleannustamise korral). Nimetatud patsientide puhul on ravimi ohutusandmed piiratud.

Fampridiiniga ravi jooksul sagenevate pearingluse ja tasakaaluhäirete tagajärjel võib suureneda kukkumiste risk. Seetõttu peaksid patsiendid käimisel kasutama abivahendit vastavalt vajadusele.

Kliinilistes uuringutes esines vere valgeliblede vähesust 2,1%-l fampridiini kasutanud patsientidest võrreldes 1,9%-ga platseebot kasutanud patsientidest. Kliinilistes uuringutes on esinenud infektsioone (vt lõik 4.8) ning ei saa välistada infektsioonide esinemissageduse tõusu ja immuunvastuse halvenemist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Samaaegne ravi koos teiste fampridiini (4-aminopüridiin) sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fampridiin elimineeritakse peamiselt neerude kaudu ja aktiivne renaalne sekretsioon moodustab ligikaudu 60% (vt lõik 5.2). OCT2 on fampridiini aktiivse sekretsiooni eest vastutav transporter. Seega on vastunäidustatud fampridiini samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis on OCT2 inhibiitorid, näiteks tsimetidiin (vt lõik 4.3) ning fampridiini samaaegsel kasutamisel koos OCT2 substraatidega, näiteks karvedilool, propranolool ja metformiin on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Interferoon: fampridiini on manustatud samaaegselt koos beeta-interferooniga ja mingeid farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

Baklofeen: fampridiini on manustatud samaaegselt koos baklofeeniga ja mingeid farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fampridiini kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Fampridine Accord'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas fampridiin eritub inimese või looma rinnapiima. Fampridine Accord'i kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fampridine Accord mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest fampridiin võib põhjustada peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Fampridiini ohutust on hinnatud randomiseeritud kontrolliga kliinilistes uuringutes, avatud pikaajalistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil.

Tuvastatud kõrvaltoimed on peamiselt neuroloogilised ja hõlmavad krambihooosid, unetust, ärevust, tasakaaluhäireid, peeringlust, paresteesiat, treemorit, peavalu ja asteeniat. See on vastavuses fampridiini farmakoloogilise aktiivsusega. Platseebokontrolliga uuringutes identifitseeritud kõrgeima esinemissagedusega kõrvaltoime *sclerosis multiplexiga* patsientidel, kellele manustati fampridiini soovitatavas annuses, oli kuseteede infektsioon (esines ligikaudu 12%-l patsientidest).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on kõrvaltoimed esitatud organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon ¹ Gripp ¹ Nasofarüngiit ¹ Viirusinfektsioon ¹	Väga sage Sage Sage Sage
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia Angioödeem Ülitundlikkus	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Unetus Ärevus	Sage Sage
Närvisüsteemi häired	Peeringlus Peavalu Tasakaaluhäired Peapööritus Paresteesia Treemor Krambihoog ² Kolmiknärvi neuralgia ³	Sage Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid Tahhükardia	Sage Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ⁴	Aeg-ajalt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe Kurgu-neelu valu	Sage Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Kõhukinnisus Düspepsia	Sage Sage Sage Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Urtikaaria	Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia Ebamugavustunne rinnus ²	Sage Aeg-ajalt

¹ Vt lõik 4.4

² Vt lõigud 4.3 ja 4.4.

³ Hõlmab nii *de novo* sümptomeid, kui ka olemasoleva kolmiknärv neuralgia ägenemise sümptomeid

⁴ Neid sümptomeid täheldati ülitundlikkuse kontekstis.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaksia), mis on ilmnunud koos ühega või rohkematega järgnevatest: düspnoe, ebamugavustunne rinnus, hüpotensioon, angioödem, lööve ja urtikaaria. Lisainformatsiooni saamiseks ülitundlikkusreaktsioonide kohta vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Fampridiini üleannustamise akuutsed sümptomid olid kooskõlas kesknärvisüsteemi erutusega ja hõlmasid segasust, värisemist, liigset higieritust, krambihoo ja amneesiat.

Kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed suurte 4-aminopüridiini annuste manustamisel on peeringlus, segasus, krambihoo, epileptiline staatus, tahtmatud ja koreaatilised liigutused. Teised suurte annustega kaasnevad kõrvaltoimed on südame arütmia juhud (näiteks supraventrikulaarne tahhükardia ja bradükardia) ja ventrikulaarne tahhükardia QT-intervalli võimaliku pikenemise tagajärjel. On saanud teateid ka hüpertensiooni kohta.

Ravi

Ravimit üleannustanud patsientidele tuleb osutada toetavat ravi. Korduvaid krambihoo tuleb ravida bensodiasepiini, fenütoiini või muu asjakohase ägedate krambihoo vastase raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX07.

Farmakodünaamilised toimed

Fampridiin on kaaliumikanali blokaator. Fampridiin vähendab kaaliumikanaleid blokeerides kaaliumiioonide väljumist närvirakkudest nende kanalite kaudu, pikendades seeläbi repolarisatsiooni aega ning parandades seega demüeliniseerunud aksonites aktsioonipotentsiaali teket ja neuroloogilist funktsiooni. Eelduste kohaselt stimuleerib aktsioonipotentsiaali tekke paranemine rohkemate närviimpulsside edastamist kesknärvisüsteemis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Läbi on viidud kolm III faasi randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga kinnitavat uuringut (MS-F203, MS-F204 ja 218MS305). Ravivastusega uuritavate osakaal ei sõltunud samaaegselt immunomoduleeriva ravi kasutamisest (sealhulgas interferoonid, glatirameeratsetaat, fingolimood ja natalizumab). Fampridiini annus oli 10 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringud MS-F203 ja MS-F204

Esmane tulemusnäitaja uuringutes MS-F203 ja MS-F204 oli ravivastusega patsientide kõndimiskiirus, mida mõõdeti 25 jala kõndimise aja testiga [*Timed 25-foot Walk (T25FW)*]. Ravivastusega patsient määratleti kui patsient, kellel oli topeltpimedate uuringuperioodi ajal püsivalt suurem kõndimiskiirus vähemalt kolme visiidi ajal neljast võimalikust võrreldes vastavate näitajate maksimumväärtusega viie ravivälise visiidi ajal.

Fampridiiniga ravitud patsientide seas oli võrreldes platseeborühmaga märkimisväärselt rohkem ravivastuse saavutanud patsiente (MS-F203: 34,8% vs. 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% vs. 9,3%, $p < 0,001$).

Fampridiini kasutanud ravivastusega patsientidel tõusis kõndimiskiirus keskmiselt 26,3% võrreldes 5,3%-ga platseeborühmas ($p < 0,001$) (MS-F203) ja 25,3% vs. 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). Pärast Fampridiiniga ravi alustamist ilmnis paranemine kiiresti (nädalate jooksul).

Mõõtmistulemused 12-punktilise *sclerosis multiplexi* kõndimise skaalal näitasid statistiliselt ja kliiniliselt märkimisväärselt kõndimise paranemist.

Tabel 1. Uuringud MS-F203 ja MS-F204

UURING *	MS-F203		MS-F204	
	Platseebo	Fampridiin 10 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Fampridiin 10 mg kaks korda ööpäevas
patsientide arv	72	224	118	119
Pidev paranemine	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Erinevus CI _{95%} P-väärtus		26,5% 17,6%; 35,4% < 0,001		33,5% 23,2%; 43,9% < 0,001
≥ 20% paranemine	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Muutus		20,6%		19,2%
CI _{95%} P-väärtus		11,1%; 30,1% < 0,001		8,5%; 29,9% < 0,001

UURING *	MS-F203		MS-F204	
	Platseebo	Fampridiin 10 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Fampridiin 10 mg kaks korda ööpäevas
patsientide arv	72	224	118	119
Kõndimiskiirus jalga/sek	Jalga sekundis	Jalga sekundis	Jalga sekundis	Jalga sekundis
Algtase	2,04	2,02	2,21	2,12
Lõpp-punkt	2,15	2,32	2,39	2,43
Muutus	0,11	0,30	0,18	0,31
Erinevus p-väärtus	0,19 0,010		0,12 0,038	
Keskmine muutus %	5,24	13,88	7,74	14,36
Erinevus p-väärtus	8,65 < 0,001		6,62 0,007	
MSWS-12-skaala (SEM-keskmiste väärtuste standardviga)				
Algtase	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Keskmine muutus	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Erinevus p-väärtus	2,83 0,084		3,65 0,021	
LEMMT (SEM- keskmiste väärtuste standardviga) (Manuaalne alajäsemete lihasjõu test)				
Algtase	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Keskmine muutus	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Erinevus p-väärtus	0,08 0,003		0,05 0,106	
Ashworthi skaala (Lihasspastilisuse hindamise test)				
Algtase	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Keskmine muutus	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Erinevus p-väärtus	0,10 0,021		0,10 0,015	

Uuring 218MS305

Uuringus 218MS305 osales 636 *sclerosis multiplexi* ja kõndimispuudega uuritavat. Topeltpimeda ravi kestus oli 24 nädalat koos 2-nädalase ravijärgse järelkontrolliga. Esmane tulemusnäitaja oli kõndimisvõime paranemine, mida mõõdeti patsientide osakaaluga, kellel saavutati 24 nädala jooksul MSWS-12 skoori keskmine paranemine ≥ 8 punkti ravieelsega võrreldes. Selles uuringus saavutati raviviiside vahel statistiliselt oluline erinevus, sest fampridiiniga ravitud patsientide seas oli rohkem neid, kelle kõndimisvõime paranes, võrreldes platseebokontrolli patsientidega (suhteline risk 1,38 [95% usaldusvahemik: 1,06; 1,70]). Paranemine ilmnes üldjuhul 2...4 nädala jooksul alates ravi algusest ja kadus 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Fampridiiniga ravitud patsientidel paranesid statistiliselt olulisel määral ka tõusmise ja kõndimise kiirustesti tulemused (*Timed Up and Go*, TUG), millega mõõdetakse staatilist ja dünaamilist tasakaalu ja füüsilist mobiilsust. Selle teisese tulemusnäitaja osas saavutas suurem osa fampridiiniga ravitud patsientidest 24 nädala jooksul TUG-testi ravieelse kiiruse $\geq 15\%$ -lise keskmise paranemise võrreldes

platseeboga. Erinevus Bergi tasakaalutesti järgi (BBS, *Berg Balance Scale*; staatilise tasakaalu mõõdik) ei olnud statistiliselt oluline.

Lisaks saavutati fampridiiniga ravitavatel patsientidel statistiliselt oluline keskmine paranemine *sclerosis multiplexi* mõju skaala (*Multiple Sclerosis Impact Scale*, MSIS-29) füüsilises skooris ravieelsega võrreldes (erinevuse vähimruutude keskmine -3,31, $p < 0,001$).

Tabel 2. Uuring 218MS305

24 nädala jooksul	Platseebo N = 318*	Fampridiin 10 mg kaks korda ööpäevas N = 315*	Erinevuse (95% usaldusvahemik) P-väärtus
Patsientide osakaal, kelle ravieelne MSWS-12 skoor paranes keskmiselt ≥ 8 punkti	34%	43%	Riski erinevus: 10,4% (3%; 17,8%) 0,006
MSWS-12 skoor Ravieelne Paranemine ravieelsega võrreldes	65,4 -2,59	63,6 -6,73	Vähimruutude keskmine: -4,14 (-6,22; -2,06) < 0,001
TUG Patsientide osakaal, kelle TUG-testi kiirus paranes keskmiselt $\geq 15\%$	35%	43%	Riski erinevus: 9,2% (0,9%; 17,5%) 0,03
TUG Ravieelne Paranemine ravieelsega võrreldes (sekundites)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	Vähimruutude keskmine: -1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
MSIS-29 füüsiline skoor Ravieelne Paranemine ravieelsega võrreldes	55,3 -4,68	52,4 -8,00	Vähimruutude keskmine: -3,31 (-5,13; -1,50) < 0,001
Bergi tasakaalutesti skoor Ravieelne Paranemine ravieelsega võrreldes	40,2 1,34	40,6 1,75	Vähimruutude keskmine: 0,41 (-0,13; 0,95) 0,141

*Ravikavatsuslik populatsioon = 633

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama fampridiini sisaldava originaalravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kõndimispuudega *sclerosis multiplexi* ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Fampridiin imendub suukaudsel manustamisel seedetraktist kiiresti ja täielikult. Fampridiin on kitsa terapeutilise indeksiga ravim. Fampridiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide absoluutset biosaadavust ei ole hinnatud, kuid suhteline biosaadavus (võrrelduna suukaudse vesilahusega) on 95%. Fampridiini toimeainet prolungeeritult vabastavast tablettist imendub fampridiin viivitusega ja saavutab madalaima efektiivse kontsentratsiooni aeglasemalt, kuid see ei mõjuta imendumise ulatust.

Fampridiini tablettide manustamisel koos toiduga väheneb fampridiini kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) ligikaudu 2...7% (10 mg annus). Eelduste kohaselt ei põhjusta väike AUC alanemine terapeutilise efektiivsuse vähenemist. Siiski tõuseb C_{max} 15...23%. Kuna C_{max} ja annusega

seotud kõrvaltoimete vahel on selgelt väljenduv seos, siis on soovitatav manustada fampridiini ilma toiduta (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Fampridiin on rasvlahustuv ravim, mis läbib kergesti vere-aju barjääri. Fampridiin seondub plasmavalkudega vähesel määral (seotud fraktsiooni osakaal inimese vereplasmas on 3...7%).

Fampridiini jaotusruumala on ligikaudu 2,6 l/kg.

Fampridiin ei ole P-glükoproteiini substraat.

Biotransformatsioon

Fampridiin metaboliseerub inimkehas oksüdatsioonil 3-hüdroksü-4-aminopüridiiniks ja järgnevalt toimub konjugatsioon 3-hüdroksü-4-aminopüridiinsulfaadiks. *In vitro* katsetes ei leitud fampridiini metaboliitidel farmakoloogilist aktiivsust valitud kaaliumikanalitele.

Fampridiini 3-hüdroksülatsiooni 3-hüdroksü-4-aminopüridiiniks inimese maksa mikrosoomide poolt näis vahendavat tsütokroom P450 2E1 (CYP2E1).

Esines tõendeid, et fampridiin on CYP2E1 otsene inhibiitor kontsentratsioonil 30 µM (inhibitsioon ligikaudu 12%), mis vastab ligikaudu 100-kordsele keskmisele fampridiini kontsentratsioonile vereplasmas mõõdetuna 10 mg tableti manustamisel.

Inimese hepatotsüütide kultuuri ravi fampridiiniga avaldas vähe või ei avaldanud üldse mõju CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 või CYP3A4/5 ensüümide aktiivsuse indutseerimisele.

Eritumine

Fampridiini peamine eliminatsioonitee on renaalne ekskretsioon; ligikaudu 90% annusest tuvastati uriinis lähteravimina 24 tunni jooksul. Glomerulaarfiltratsiooni ja renaalse OCT2 transportsüsteemi kaudu toimuva aktiivse ekskretsiooni kombinatsiooni tõttu on renaalne kliirens (CLR 370 ml/min) oluliselt suurem kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus. Roojaga väljub vähem kui 1% manustatud annusest.

Fampridiini iseloomustab lineaarne (annusega proportsionaalne) farmakokineetika, lühikese eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 6 tundi. Annusega proportsionaalselt tõuseb maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC). Puuduvad tõendid fampridiini kliiniliselt olulise kuhjumise kohta, kui ravimit kasutatakse soovitatavas annuses normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Neerukahjustusega patsientidel ilmneb kuhjumine vastavalt kahjustuse astmele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Fampridiin eritatakse organismist peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu ja teadaolevalt väheneb vanusega kreatiniini kliirens. Neerufunktsiooni jälgimine eakatel patsientidel on soovitatav (vt lõik 4.2).

Lapsed

Andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

Fampridiin elimineerub peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu ja seetõttu tuleb kontrollida neerufunktsiooni patsientidel, kelle neerufunktsioon võib olla kahjustatud. Eeldatavalt saavutavad kerge neerukahjustusega patsiendid ligikaudu 1,7 kuni 1,9 korda kõrgema fampridiini kontsentratsioonitaseme

võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Fampridine Accord'i ei tohi manustada mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fampridiini uuriti erinevatel loomaliikidel suukaudse korduvtoksilisuse uuringutes. Fampridiini suukaudsel manustamisel ilmnemiseid kõrvaltoimed kiiresti, kõige sagedamini esimese 2 annustamisjärgse tunni jooksul. Suurte üksikannuste või korduvate väiksemate annuste manustamisel ilmnemised kliinilised tunnused olid sarnased kõigil uuritud liikidel ja olid järgmised: treemorid, tõmblused, ataksia, düspnoe, laienenud pupillid, masendus, ebanormaalsed häälsused, kiirenenud hingamine ja liigne süljeeritus. Täheledatakse ka häireid käimisel ja ülierutatust. Nimetatud kliinilised tunnused olid ootuspärased ja need näitavad fampridiini kõrgendatud farmakoloogilist aktiivsust. Lisaks täheledatakse rottidel üksikutele juhtudel fataalset kuseteede ummistust. Nende tulemuste kliiniline olulisus on veel välja selgitamata, kuid ei saa välistada põhjuslikku seost fampridiinraviga.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes emasloomale toksiliste annuste juures täheledatakse loote ja järglaste kehakaalu ja elulemuse vähenemist. Siiski ei täheledata suurenenud väärengute riski ega kõrvaltoimeid fertiilsusele.

Fampridiinil ei ilmnemiseid *in vitro* ja *in vivo* saritestides mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüpromelloos (E464)
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium üheannuselised perforeeritud blisterpakendid sisaldavad 28 x 1 või 56 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. september 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomińska 50
95-200, Pabianice
Poola

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fampridine Accord 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
fampridinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg fampridiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

28 x 1 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

56 x 1 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fampridine Accord

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fampridine Accord 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
fampridinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Jätke 12 tundi iga tableti võtmise vahele.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Fampridine Accord 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid fampridiin (*fampridinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fampridine Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fampridine Accord'i võtmist
3. Kuidas Fampridine Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fampridine Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fampridine Accord ja milleks seda kasutatakse

Fampridine Accord on ravim, mida kasutatakse kõndimise parandamiseks *sclerosis multiplexiga* (SM) seotud kõndimispuudega täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel). *Sclerosis multiplexi* korral hävitab põletik närvide ümber oleva kaitsekihi, põhjustades lihasnõrkust, lihasjäikust ja kõndimisraskusi.

Fampridine Accord sisaldab toimeainet fampridiini, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaaliumikanali blokaatoriteks. Need toimivad, takistades kaaliumi väljumist SMi poolt kahjustatud närvirakkudest. Selle ravimi toimemehhanismiks arvatakse olevat see, et närviimpulsid saavad mööda närvi liikuda normaalsemalt, mis võimaldab teil paremini kõndida.

2. Mida on vaja teada enne Fampridine Accord'i võtmist

Fampridine Accord'i ei tohi võtta

- kui olete fampridiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil esineb krampihoogusid või on kunagi esinenud **krampihoogusid** (nimetatud ka krampideks või tõmblusteks);
- kui teie arst või meditsiiniõde on öelnud, et teil on mõõdukaid või raskeid **neeruprobleeme**;
- kui te võtate ravimit nimetusega tsimetidiin;
- kui te **võtate mis tahes teist fampridiini sisaldavat ravimit**. See võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete ohtu.

Rääkige oma arstile ja ärge kasutage Fampridine Accord'i, kui ükskõik milline neist kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fampridine Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui tunnete oma südamelööke (*südamepekslemine*);
- kui olete vastuvõtlik infektsioonidele;

- teil tuleb käimisel kasutada abivahendit, nagu keppi, vastavalt vajadusele;
- sest see ravim võib põhjustada teil pearinglust ja tasakaaluhäireid, mistõttu võib suureneda kukkumiste risk;
- kui teil esineb vastavaid riskitegureid või te võtate ravimeid, mis võivad mõjutada krampide (*krambihoo*) tekkimise riski;
- kui arst on teile öelnud, et teil on kergeid neeruprobleeme.

Rääkige oma arstile enne Fampridine Accord'i võtmist, kui midagi eeltoodutest kehtib teie kohta.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Fampridine Accord'i lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Eakad

Teie arst võib enne ravi alustamist ja ravi ajal kontrollida, kas teie neerud funktsioneerivad korralikult.

Muud ravimid ja Fampridine Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta **mis tahes muid ravimeid**.

Ärge võtke Fampridine Accord'i, kui te võtate mis tahes muud fampridiini sisaldavat ravimit.

Teised ravimid, mis mõjutavad neerude talitlust

Teie arst on eriliselt ettevaatlik, kui fampridiini manustatakse samaaegselt mis tahes ravimitega, mis võivad mõjutada seda, kuidas teie neerud eritavad ravimeid, nagu karvedilool, propranolool ja metformiin.

Fampridine Accord koos toidu ja joogiga

Fampridine Accord'i tuleb võtta ilma toiduta, tühja kõhuga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, **teavitage sellest oma arsti enne** Fampridine Accord'i võtmist.

Fampridine Accord'i ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Teie arst hindab Fampridine Accord'iga ravi kasulikkust teile ja sellega seotud riske teie lapsele.

Selle ravimi võtmise ajal **ei tohi te last rinnaga toita**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Fampridine Accord võib mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, see võib põhjustada pearinglust. Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist veenduge, et see teid ei mõjuta.

3. Kuidas Fampridine Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Fampridine Accord on saadaval ainult retseptiga ja seda tohib kasutada ainult SMi ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Teie arst määrab teile ravimi algselt 2 kuni 4 nädalaks. 2 kuni 4 nädala möödudes toimub ravi ümberhindamine.

Soovitatav annus on

Üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul (vahe 12 tundi). Ärge võtke rohkem kui kaks tabletti ööpäevas. **Te peate jätma 12 tundi** iga tableti võtmise vahele. Ärge võtke tablette sagedamini kui iga 12 tunni järel.

Neelake iga tablett alla tervelt koos lonksu veega. Ärge poolitage, purustage, lahustage, imege ega närige tabletti. See võib suurendada kõrvaltoimete ohtu.

Kui te võtate Fampridine Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui te võtate liiga palju tablette.

Võtke arsti juurde minnes kaasa Fampridine Accord'i karp.

Üleannustamise korral võite märgata higistamist, nõrka värisemist (*treemor*), pearinglust, segasust, mälukaotust (*amneesia*) ja krampe (*krambihoog*). Võite märgata ka siin loetlemata ilminguid.

Kui te unustate Fampridine Accord'i võtta

Kui te unustate tabletti võtta, siis ärge võtke järgmisel korral kahte tabletti korraga. Te peate **alati jätma 12 tundi** iga tableti võtmise vahele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil esineb krambihoog, lõpetage Fampridine Accord'i võtmine ja rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Kui teil esineb üks või rohkem järgmistest allergia (*ülitundlikkuse*) sümptomitest nagu näo, suu, huulte, kõri või keele paistetus, naha punetus või sügelus, pigistustunne rinnus ja hingamishäired, **lõpetage Fampridine Accord'i võtmine** ja **pöörduge** otsekohe oma arsti poole.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool vastavalt esinemissagedusele:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st:

- kuseteede infektsioon.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st:

- tasakaalutuse tunne;
- pearinglus;
- peapöörituse tunne (*vertiigo*);
- peavalu;
- nõrkus- ja väsimustunne;
- unehäired;
- ärevus;
- nõrk värisemine (*treemor*);

- naha tuimus või kirvendamine;
- kurguvalu;
- külmetushaigus (*nasofariingit*);
- gripp;
- hingamisraskused (hingeldus);
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhukinnisus;
- seedehäire;
- seljavalu;
- südamelöökide tunnetamine (*palpitatsioonid*).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- krambid (*krambihoog*);
- allergiline reaktsioon (*ülitundlikkus*);
- närvivalu tekkimine või halvenemine näopiirkonnas (*kolmiknärv neuralgia*);
- kiire südame löögisagedus (*tahhükardia*).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fampridine Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fampridine Accord sisaldab

- **Toimeaine** on fampridiin.
 - Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 10 mg fampridiini.
- **Teised koostisosad** on:
 - Tableti sisu: hüpromelloos (E464), veevaba kolloidne ränidioksiid (E551), mikrokristalliline tselluloos (E460), magneesiumstearaat (E572);
 - Tableti kate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521).

Kuidas Fampridine Accord välja näeb ja pakendi sisu

Valge kuni valkjast, õhukese polümeerikattega ovaalne kaksikkumer ligikaudu 13,1 x 8,1 mm suurune kaldservadega tablett, mille ühel küljel on pimetrukk „FH6” ja teine pool on sile.

Fampridine Accord'i 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on pakendatud üheannuselitesse perforeeritud blisterpakenditesse, mis sisaldavad 28 x 1 või 56 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.