

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fampridin Accord 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 10 mg fampridina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijele do bjelkaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete zakošenih rubova, približnih dimenzija od 13,1 x 8,1 mm, s utisnutom oznakom „FH6“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fampridin Accord je indiciran za poboljšanje hodanja u odraslih bolesnika koji boluju od multiple skleroze s nesposobnošću hodanja (EDSS 4-7).

4.2 Doziranje i način primjene

Fampridin Accord se izdaje samo na ograničeni liječnički recept, a liječenje treba nadzirati liječnik iskusan u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 10 mg, dva puta na dan, uzeta svakih 12 sati (jedna tableta ujutro i jedna navečer). Fampridin Accord se ne smije primjenjivati učestalije ili u dozama višim od preporučenih (vidjeti dio 4.4). Tablete treba uzimati bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Početak liječenja lijekom Fampridin Accord i procjena

- Početno propisivanje treba biti ograničeno na dva do četiri tjedna terapije, jer se klinička korist općenito treba uočiti unutar dva do četiri tjedna nakon početka liječenja lijekom Fampridin Accord
- Za procjenu poboljšanja mogućnosti hodanja unutar dva do četiri tjedna, preporučuje se procijeniti mogućnost hodanja npr. mjerenjem vremena potrebnog za prijelaz hodne pruge od 7,6 metara (*Timed 25 Foot Walk*, T25FW) ili 12-stupanjskom ljestvicom hodanja kod multiple skleroze (*Multiple Sclerosis Walking Scale*, MSWS-12). Ukoliko nije opaženo poboljšanje, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Fampridin Accord.
- Liječenje lijekom Fampridin Accord potrebno je prekinuti ako bolesnik ne osjeća nikakvo poboljšanje.

Ponovna procjena liječenja lijekom Fampridin Accord

Ukoliko se opazi da je došlo do smanjenja mogućnosti hodanja, liječnik treba razmotriti prekid liječenja kako bi ponovno procijenio koristi lijeka Fampridin Accord (vidjeti gore). Ponovna procjena treba uključiti prekid davanja lijeka Fampridin Accord i procjenu mogućnosti hodanja. Liječenje

lijekom Fampridin Accord treba prekinuti ukoliko bolesnici više ne osjećaju poboljšanje pri hodanju.

Propuštena doza

Treba se uvijek pridržavati uobičajenog režima doziranja. Ne smije se uzeti dvostruka doza ukoliko je jedna doza propuštena.

Starije osobe

U starijih osoba treba provjeriti funkciju bubrega prije početka liječenja lijekom Fampridin Accord. U starijih osoba preporučuje se nadziranje bubrežne funkcije za otkrivanje bilo kojih oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Fampridin Accord je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirensi kreatinina <50 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno podešavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosti djelotvornost fampridina u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Fampridin Accord se uzima peroralno.

Tabletu je potrebno progutati cijelu. Ne smije se razdijeliti, zdrobiti, otopiti, cuclati ili žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na fampridin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobno uzimanje drugih lijekova koji sadrže fampridin (4-aminopiridin).

Bolesnici s prethodnom anamnezom ili trenutnim postojanjem napadaja.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min).

Istodobna primjena lijeka Fampridin Accord s drugim lijekovima koji su inhibitori transportera organskih kationa 2 (OCT2), primjerice, cimetidinom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik pojave napadaja

Liječenje fampridinom povećava rizik pojave napadaja (vidjeti dio 4.8).

Fampridin Accord je potrebno primjenjivati s oprezom ako je prisutan bilo koji od čimbenika koji mogu sniziti prag izbijanja napadaja.

Liječenje lijekom Fampridin Accord treba prekinuti u bolesnika koji tijekom liječenja dožive napadaj.

Oštećenje funkcije bubrega

Fampridin Accord se primarno izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Bolesnici s oštećenjem bubrega

imaju povišenu koncentraciju u krvnoj plazmi, što je povezano s povećanom učestalošću nuspojava, naročito onih neurološke naravi. Preporučuje se određivanje bubrežne funkcije prije liječenja te njezino redovito nadziranje tijekom liječenja za sve bolesnike (naročito za starije osobe u kojih bi funkcija bubrega mogla biti smanjena). Klirens kreatinina se može procijeniti pomoću Cockroft-Gaultove formule

Potreban je oprez kad se Fampridin Accord propisuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika koji koriste lijekove koji su supstrati transportera organskih kationa (OCT2), primjerice karvedilol, propranolol i metformin.

Reakcije preosjetljivosti

U postmarketinškom razdoblju bilo je prijava ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (uključujući i anafilaktičke reakcije), a većina tih slučajeva se pojavila unutar prvog tjedna liječenja. Naročitu pozornost treba posvetiti bolesnicima s alergijskim reakcijama u anamnezi. Ako dođe do anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, liječenje lijekom Fampridin Accord treba prekinut i više ne započinjati.

Druga upozorenja i mjere opreza

Fampridin Accord treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim simptomima poremećaja srčanog ritma i sinoatrijskog ili atrioventrikularnog provođenja (ovi učinci se vide u predoziranju). Za ove bolesnike postoje ograničene informacije o sigurnosti.

Povećana incidencija omaglice i poremećaja ravnoteže opažena s fampridinom može dovesti do povećanog rizika od pada. Stoga, bolesnici trebaju koristiti pomagala za hodanje ako im je to potrebno.

U kliničkim je ispitivanjima opažen snižen broj bijelih krvnih stanica u 2,1% bolesnika liječenih fampridinom naspram 1,9% bolesnika koji su primali placebo. U kliničkim su ispitivanjima opažene infekcije (vidjeti dio 4.8) i ne mogu se isključiti povećana stopa infekcija i narušenost imunološkog sustava.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih ispitanika.

Istodobno liječenje drugim lijekovima koji sadrže fampridin (4-aminopiridin) je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Fampridin se pretežno odstranjuje preko bubrega, pri čemu aktivno bubrežno izlučivanje iznosi oko 60% (vidjeti dio 5.2). OCT2 je transporter odgovoran za aktivno izlučivanje fampridina. Prema tome, istodobna primjena fampridina s lijekovima koji su inhibitori OCT2, kao što je cimetidin, jest kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), a pri istodobnoj primjeni fampridina s lijekovima koji su supstrati za OCT2, na primjer karvedilol, propranolol i metformin, potreban je oprez (vidjeti dio 4.4.)

Interferon: tijekom istodobne primjene fampridina i interferona beta nisu opažene farmakokinetičke interakcije lijekova.

Baklofen: tijekom istodobne primjene fampridina i baklofena nisu opažene farmakokinetičke interakcije lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni fampridina u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Oprez nalaže da se primjena lijeka Fampridin Accord tijekom trudnoće izbjegava, ako je to moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se fampridin u majčino mlijeko u ljudi ili životinja. Tijekom dojenja ne preporučuje se uzimanje lijeka Fampridin Accord.

Plodnost

Nisu opaženi učinci na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Fampridin može uzrokovati omaglicu, pa Fampridin Accord stoga umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost fampridina je procijenjena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u otvorenim dugoročnim ispitivanjima kao i nakon stavljanja lijeka u promet.

Identificirane nuspojave su uglavnom neurološke naravi i uključuju napadaj, nesanicu, anksioznost, poremećaj ravnoteže, omaglicu, paresteziju, tremor, glavobolju i asteniju. To je u skladu s poznatom farmakološkom aktivnošću fampridina. Nuspojava s najvećom incidencijom utvrđenom tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u bolesnika s multiplom sklerozom i s fampridinom u preporučenoj dozi jest infekcija mokraćnog sustava (u otprilike 12% bolesnika).

Tablični prikaz nuspojava

Dolje su prikazane nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane prema opadanju stupnja ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Infekcija mokraćnog sustava ¹	Vrlo često
	Influenca ¹	Često
	Nazofaringitis ¹	Često
	Virusna infekcija ¹	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaksija	Manje često
	Angioedem	Manje često
	Preosjetljivost	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesаница	Često
	Anksioznost	Često

Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja Poremećaj ravnoteže Vrtoglavica Parestezija Tremor Napadaj ² Neuralgija trigeminusa ³	Često Često Često Često Često Često Manje često Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije Tahikardija	Često Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija ⁴	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Dispneja Faringolaringealna bol	Često Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje Konstipacija Dispepsija	Često Često Često Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Urtikarija	Manje često Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija Nelagoda u prsnom košu ²	Često Manje često

¹Vidjeti dio 4.4.

²Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4

³Uključuje i pojavu novih simptoma i egzacerbaciju postojeće neuralgije trigeminusa

⁴Ovi simptomi su opaženi u okviru preosjetljivosti

Opis izabраниh nuspojava

Preosjetljivost

U postmarketinškom razdoblju bilo je prijava reakcija preosjetljivosti (uključujući i anafilaksiju) koje su se pojavile s jednim ili više događaja kako slijedi: dispneja, nelagoda u prsnom košu, hipotenzija, angioedem, osip i urtikarija. Za više informacija o reakcijama preosjetljivosti, pogledajte dijelove 4.3 i 4.4.

Prijavlјivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Akutni simptomi predoziranja fampridinom ukazuju na ekscitaciju središnjeg živčanog sustava i uključuju konfuziju, drhtanje, dijaforezu, napadaje i amneziju.

Nuspojave središnjeg živčanog sustava pri visokim dozama 4-aminopiridina uključuju omaglicu, konfuziju, napadaje, status epilepticus, nevoljne i koreoatetične kretnje. Druge nuspojave pri visokim dozama uključuju slučajeve srčane aritmije (na primjer, supraventrikularna tahikardija i

bradikardija) i ventrikularnu tahikardiju kao posljedicu potencijalnog produljenja QT vala. Također su zabilježeni izvještaji o hipertenziji.

Zbrinjavanje

Bolesnicima koji su uzeli preveliku dozu treba pružiti suportivno liječenje. Ponavljani epileptički napadaji se trebaju liječiti primjenom benzodiazepina, fenitoina ili drugim primjerenim akutnim liječenjem epileptičkih napadaja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: N07XX07.

Farmakodinamički učinci

Fampridin je blokator ionskih kanala za kalij. Blokiranjem tih kanala, fampridin smanjuje protok ionske struje kroz te kanale, čime se produljuje repolarizacija i tako olakšava nastanak akcijskog potencijala u demijeliniziranim aksonima, a time i neurološka funkcija. Pretpostavlja se da tako olakšan nastanak akcijskih potencijala omogućuje provođenje većeg broja živčanih impulsa u središnjem živčanom sustavu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana potvrdna ispitivanja faze III (MS-F203, MS-F204 i 218MS305). Udio bolesnika s odgovorom nije ovisio o istodobnoj imunomodulacijskoj terapiji (uključujući interferone, glatirameracetat, fingolimod i natalizumab). Doza fampridina bila je 10 mg dva puta na dan.

Ispitivanja MS-F203 i MS-F204

Primarni ishod u ispitivanjima MS-F203 i MS-F204 bio je stopa bolesnika s odgovorom u poboljšanju brzine hodanja prema mjerenu vremena potrebnog za prijelaz hodne pruge od 7,6 metara (test T25FW). Bolesnik s odgovorom definiran je kao bolesnik koji dosljedno hoda većom brzinom tijekom najmanje tri od mogućih četiri posjeta u dvostruko slijepom razdoblju u odnosu na maksimalnu brzinu u pet posjeta koji nisu bili u okviru terapije.

Udio bolesnika s odgovorom bio je značajno veći u skupini liječenoj fampridinom u usporedbi s placebom (MS-F203: 34,8% u usporedbi s 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% u usporedbi s 9,3%, $p < 0,001$).

Bolesnici kod kojih je fampridin imao pozitivan učinak su povećali brzinu hodanja u prosjeku za 26,3%, u usporedbi s 5,3% onih koji su uzimali placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) i 25,3% u usporedbi s 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). Poboljšanje se pojavilo brzo (unutar nekoliko tjedana) nakon početka uzimanja fampridina.

Statistički i klinički značajno poboljšanje hodanja je opaženo i mjereno 12-stupanjskom ljestvicom hodanja kod multiple skleroze.

Tablica 1: Ispitivanja MS-F203 i MS-F204

ISPITIVANJE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg dva puta na dan	Placebo	Fampridin 10 mg dva puta na dan
Broj ispitanika	72	224	118	119
Dosljedno poboljšanje	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Razlika		26,5%		33,5%
CI95%		17,6%, 35,4%		23.2%, 43.9%
P-vrijednost		< 0,001		< 0,001
≥20%-tno poboljšanje	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Razlika		20,6%		19.2%
CI95%		11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%
P-vrijednost		<0,001		<0,001
Brzina hoda stopa (ft)/sek	Stopa po sek	Stopa po sek	Stopa po sek	Stopa po sek
Početno	2,04	2,02	2,21	2,12
Na ishodu	2,15	2,32	2,39	2,43
Promjena	0,11	0,30	0,18	0,31
Razlika		0,19		0,12
p-vrijednost		0,010		0,038
Prosječna promjena	5,24	13,88	7,74	14,36
Razlika		8,65		6,62
p-vrijednost		< 0,001		0,007
MSWS-12-stupanjska ljestvica (srednja vrijednost, sem)				
Početno	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Prosječna promjena	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Razlika		2,83		3,65
p-vrijednost		0,084		0,021
LEMMT (srednja vrijednost, sem) (engl. Lower Extremity Manual Muscle Test, Ručni test mišića donjih ekstremiteta)				
Početno	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Prosječna promjena	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Razlika		0,08		0,05
p-vrijednost		0,003		0,106
Ashworthova ljestvica (Test spastičnosti mišića)				
Početno	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Prosječna promjena	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Razlika		0,10		0,10
p-vrijednost		0,021		0,015

Ispitivanje 218MS305

Ispitivanje 218MS305 provedeno je u 636 ispitanika s multiplom sklerozom i nesposobnošću hodanja. Trajanje dvostruko slijepog ispitivanja iznosilo je 24 tjedna s praćenjem poslije liječenja od 2 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je poboljšanje mogućnosti hodanja mjereno kao udio bolesnika koji je postigao srednju vrijednost poboljšanja ≥ 8 bodova u odnosu na početni rezultat 12-stupanjске ljestvice hodanja kod multiple skleroze (MSWS-12) tijekom 24 tjedna. U ovom ispitivanju pokazala se statistički značajna razlika između liječenja, pri čemu je udio bolesnika koji su pokazali poboljšanje u mogućnosti hodanja bio veći u skupini liječenoj fampridinom nego u skupini kontrolnih bolesnika liječenih placebo (relativni rizik od 1,38 (95% CI: [1,06; 1,70]). Poboljšanja su se uglavnom javljala unutar 2 do 4 tjedna od početka liječenja, a nestajala unutar 2 tjedna nakon prestanka liječenja.

Bolesnici liječeni fampridinom pokazali su također statistički značajno poboljšanje u testu mobilnosti „Timed Up and Go“ (TUG) kojim se mjeri statička i dinamička ravnoteža te tjelesna pokretljivost. U toj sekundarnoj mjeri ishoda, veći udio bolesnika liječenih fampridinom postigao je srednju vrijednost poboljšanja $\geq 15\%$ u odnosu na početnu brzinu testa TUG tijekom razdoblja od 24 tjedna, u usporedbi s onima koji su primali placebo. Razlika na Bergovoj ljestvici za mjerenje ravnoteže (engl. *Berg Balance Scale*, BBS; mjerenje statičke ravnoteže) nije bila statistički značajna.

Nadalje, bolesnici liječeni fampridinom pokazali su statistički značajnu srednju vrijednost poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s placebo u fizičkom rezultatu ljestvice za mjerenje utjecaja multiple skleroze (engl. *Multiple Sclerosis Impact Scale*, (MSIS-29) (razlika srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata -3,31, $p < 0,001$).

Tablica 2: Ispitivanje 218MS305

Tijekom 24 tjedna	Placebo N=318*	Fampridin10 mg dva puta na dan N=315*	Razlika (95%CI) P-vrijednost
Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću poboljšanja ≥ 8 bodova u odnosu na početni rezultat MSWS-12	34%	43%	Razlika rizika:10,4% (3%; 17,8%) 0,006
Rezultat MSWS-12 Početak Poboljšanje u odnosu na početak	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM:-4,14 (-6,22; -2,06) <0,001
TUG Udio bolesnika sa srednjom vrijednošću poboljšanja $\geq 15\%$ u brzini prema testu TUG	35%	43%	Razlika rizika:9,2% (0,9%; 17,5%) 0,03
TUG Početak Poboljšanje u odnosu na početak (sek)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM:-1,36 (-2,85; 0,12) 0,07
MSIS-29 fizički rezultat Početak Poboljšanje u odnosu na početak	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM:-3,31 (-5,13; -1,50) <0,001

BBS rezultat			LSM:0,41
Početak	40,2	40,6	(-0,13; 0,95)
Poboljšanje u odnosu na početak	1,34	1,75	0,141

*Populacija predviđena za liječenje = 633;LSM (engl. *least square mean*)= metoda najmanjih kvadrata

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži fampridin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju multiple skleroze s nesposobnošću hodanja (vidjeti dio 4.2 za podatke o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Peroralno primijenjen fampridin se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Fampridin ima uzak terapijski indeks. Apsolutna bioraspoloživost tableta fampridina s produljenim oslobađanjem nije određena, ali relativna bioraspoloživost (u usporedbi s vodenom oralnom otopinom) je 95%. Tableta fampridina s produljenim oslobađanjem ima kašnjenje u apsorpciji fampridina što se odražava kao polaganiji porast do niže vršne koncentracije, bez učinka na opseg apsorpcije.

Kada se tablete fampridina uzimaju s hranom, smanjenje površine ispod krivulje koncentracije u plazmi i vremena ($AUC_{0-\infty}$) fampridina je otprilike 2-7% (10 mg doza). Ne očekuje se da bi malo smanjenje u AUC-u uzrokovalo smanjenje terapijske djelotvornosti. Međutim, C_{max} se povećava za 15-23%. Budući da postoji jasna veza između C_{max} i nuspojava povezanih s dozom, preporučuje se uzeti fampridin bez hrane (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Fampridin je lijek topiv u mastima koji brzo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Fampridin uglavnom nije vezan na proteine u plazmi (vezana frakcija u ljudskoj plazmi varira između 3-7%). Volumen distribucije fampridina je otprilike 2,6 l/kg.

Fampridin nije supstrat za P-glikoprotein.

Biotransformacija

U ljudskom organizmu, fampridin se metabolizira oksidacijom u 3-hidroksi-4-aminopiridin te se dalje konjugira u 3-hidroksi-4-aminopiridin sulfat. *In vitro* nije nađena farmakološka aktivnost metabolita fampridina u pogledu izabranih ionskih kanala za kalij.

Čini se da citokrom P450 2E1(CYP2E1) mikrosoma ljudske jetre katalizira 3-hidroksilaciju fampridina u 3-hidroksi-4-aminopiridin.

Postoje dokazi da fampridin u dozi od 30 μ M izravno inhibira CYP2E1 (otprilike 12%-tna inhibicija), što je otprilike 100 puta više od prosječne koncentracije fampridina u plazmi izmjerene za tabletu od 10 mg.

Dodavanje fampridina u kulturu ljudskih hepatocita imalo je mali ili gotovo nikakav učinak na indukciju aktivnosti enzima CYP1A2,CYP2B6,CYP2C9,CYP2C19,CYP2E1 ili CYP3A4/5.

Eliminacija

Glavni put eliminacije fampridina je izlučivanje preko bubrega, tako da se otprilike 90% doze pojavljuje u mokraći kao izvorni lijek u roku od 24 sata. Bubrežni klirens (CLR 370 ml/min) je znatno veći nego brzina glomerularne filtracije zbog kombinirane glomerularne filtracije i aktivnog

izlučivanja preko renalnih OCT2 transportera. Izlučivanje preko fecesa iznosi manje od 1% primijenjene doze.

Fampridin pokazuje linearnu (razmjernu dozi) farmakokinetiku s terminalnim poluvremenom eliminacije od otprilike 6 sati. Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i, u manjem obimu, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi i vremena (AUC) se povećavaju razmjerno dozi. Ne postoje dokazi o klinički relevantnom nakupljanju fampridina uzetog u preporučenoj dozi u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije se nakupljanje pojavljuje srazmjerno stupnju oštećenja.

Posebne populacije

Starije osobe

Fampridin se primarno eliminira nepromijenjen preko bubrega, a kako je poznato da se klirens kreatinina smanjuje tijekom starenja, preporučuje se nadzirati bubrežne funkcije u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije:

Fampridin se primarno eliminira preko bubrega kao nepromijenjen lijek i prema tome se funkcija bubrega mora provjeravati u bolesnika u kojih bi funkcija bubrega mogla biti ugrožena. Može se očekivati da bolesnici s blagim oštećenjem bubrežne funkcije imaju otprilike 1,7 do 1,9 puta višu koncentraciju fampridina nego bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom. Fampridin Accord se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Fampridin je ispitan u ispitivanju toksičnosti s ponavljanim peroralnim dozama u nekoliko životinjskih vrsta.

Nuspojave kod peroralno primijenjenog fampridina su se pojavile brzo, najčešće unutar prvih 2 sata nakon uzimanja doze. Klinički znakovi očiti nakon velike pojedinačne doze ili ponavljane niže doze su bili slični u svim ispitivanim vrstama, a uključivali su tremor, konvulzije, ataksiju, dispneju, proširenje zjenica, prostraciju, abnormalnu vokalizaciju, ubrzano disanje i prekomjernu salivaciju. Također su opaženi poremećaji hoda i hiperekscitabilnost. Ti klinički znakovi nisu bili neočekivani i predstavljaju pojačano izraženu farmakologiju fampridina. Osim toga, u štakora su opaženi pojedini slučajevi opstrukcije mokraćnih puteva sa smrtnim ishodom. Klinička relevantnost ovih nalaza još će se morati razjasniti, međutim uzročna veza s terapijom fampridina se ne može isključiti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića, opažen je gubitak tjelesne težine i sposobnosti preživljavanja fetusa i mladunčadi pri dozama toksičnim za majku. Međutim, nije opažen povećan rizik za pojavu malformacija ili za smanjenje plodnosti.

U nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, fampridin se ni na koji način nije pokazao mutagenim, klastogenim ili kancerogenim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromeloza (E464)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
celuloza, mikrokristalična (E460)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-aluminij perforirana blister pakiranja s jediničnim dozama koja sadrže 28 x 1 ili 56 x 1 tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. rujna 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Fampridin Accord 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem
fampridin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg fampridina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete s produljenim oslobađanjem
28 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem
56 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fampridin Accord

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Fampridin Accord 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem
fampridin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Mora proći 12 sati između uzimanja tableta

B. UPUTA OLIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fampridin Accord 10mg tablete s produljenim oslobađanjem fampridin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Fampridin Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fampridin Accord
3. Kako uzimati Fampridin Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fampridin Accord
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

1. Što je Fampridin Accord i za što se koristi

Fampridin Accord je lijek koji se koristi za poboljšanje hodanja u odraslih (18 ili više godina) s nesposobnošću hodanja povezanom s multiplom sklerozom (MS). U multiploj sklerozi, upalni proces uništava zaštitnu ovojnicu živaca što dovodi do slabljenja mišića, ukočenosti mišića i teškoća u hodanju.

Fampridin Accord sadrži djelatnu tvar fampridin koja pripada skupini lijekova nazvanoj blokatori kalijevih kanala. Oni djeluju tako da sprječavaju da kalij napušta živčane stanice koje su bile oštećene zbog multiple skleroze. Za ovaj lijek se smatra da djeluje tako što omogućuje normalnije provođenje živčanih impulsa duž živaca, što Vam omogućava da bolje hodate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fampridin Accord

Nemojte uzimati Fampridin Accord

- ako ste **alergični** na fampridin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate epileptički napadaj ili ste ikad imali epileptičke **napadaje** (koji se također nazivaju konvulzijama)
- ako su Vam liječnik ili medicinska sestra rekli da imate umjerenih ili teških **problema s bubrežima**
- ako uzimate lijek cimetidin
- ako **uzimate neki drugi lijek koji sadrži fampridin**. To Vam može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava.

Obavijestite svog liječnika i ne uzimajte Fampridin Accord ako se bilo što od ovog odnosi na Vas.

Upozorenja imjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Fampridin Accord:

- ako svjesno osjećate svoje otkucaje srca (*palpitacije*)
- ako ste skloni infekcijama
- po potrebi trebate koristiti pomagala za hodanje, npr. štap za hodanje, jer ovaj lijek može uzrokovati omaglicu ili nestabilnost što može rezultirati povećanim rizikom od pada
- ako imate bilo koje čimbenike ili uzimate neki lijek koji utječe na rizik od napadaja (*konvulzije*)
- ako Vam je liječnik rekao da imate blagih problema s bubrezima.

Obavijestite svog liječnika prije nego uzmete Fampridin Accord ako se bilo što od ovog odnosi na Vas.

Djeca i adolescenti

Nemojte dati Fampridin Accord djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Starije osobe

Prije početka liječenja ili tijekom liječenja, liječnik može provjeriti funkcioniraju li Vaši bubrezi normalno.

Drugi lijekovi i Fampridin Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti **bilo koje druge lijekove**.

Nemojte uzeti Fampridin Accord ako uzimate neki drugi lijek koji sadrži fampridin.

Drugi lijekovi koji utječu na bubrege

Liječnik će biti posebno oprezan ako ste fampridin dobili u isto vrijeme dok dobivate i neki lijek koji može utjecati na način na koji bubrezi eliminiraju lijekove, primjerice karvedilol, propranolol i metformin.

Fampridin Accord s hranom i pićem

Fampridin Accord treba uzeti bez hrane na prazan želudac.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet prije** nego uzmete Fampridin Accord.

Ne preporučuje se uzimati Fampridin Accord tijekom trudnoće.

Liječnik će razmotriti koristi liječenja lijekom Fampridin Accord za Vas naspram rizika za Vašu bebū.

Ne smijete dojiti dok uzimate ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Fampridin Accord može utjecati na sposobnost ljudi da upravljaju vozilima ili da koriste strojeve, jer može uzrokovati omaglicu. Pobrinite se da niste pod utjecajem lijeka prije početka upravljanja vozilom ili korištenja strojeva.

3. Kako uzimati Fampridin Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Fampridin Accord je dostupan samo na recept i pod nadzorom liječnika iskusnih u liječenju multiple skleroze.

Liječnik će Vam na početku propisati lijek za 2 do 4 tjedna. Nakon 2 do 4 tjedna, liječenje će biti ponovno procijenjeno.

Preporučena doza je

Jedna tableta ujutro i **jedna** tableta navečer (12 sati razmaka). Nemojte uzeti više od dvije tablete u danu. **Mora proći 12 sati** između uzimanja svake tablete. Nemojte uzeti tablete češće nego svakih 12 sati.

Svaku tabletu progutajte cijelu s vodom. Nemojte razdijeliti, zdrobiti, otopiti, cuclati ili žvakati tabletu. To može povećati rizik od nuspojava.

Ako uzmete više lijeka Fampridin Accord nego što ste trebali

Javite se odmah svom liječniku ako uzmete previše tableta.

Ponesite kutiju lijeka Fampridin Accord sa sobom ako idete liječniku.

U predoziranju, možete opaziti znojenje, nevoljno drhtanje (*tremor*), omaglicu, konfuziju, gubitak pamćenja (*amnezija*) i epileptički napadaj (*konvulzije*). Isto tako možete opaziti druge učinke koji nisu ovdje navedeni.

Ako ste zaboravili uzeti Fampridin Accord

Ukoliko zaboravite uzeti tabletu, nemojte uzeti dvije tablete odjednom kako biste nadoknadili propuštenu dozu. **Uvijek mora proći 12 sati** između uzimanja svake tablete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ukoliko imate epileptički napadaj, prestanite uzimati Fampridin Accord i odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako imate jedan ili više od sljedećih simptoma alergijske reakcije (*preosjetljivosti*): natečeno lice, usta, usne, grlo ili jezik, crvenilo ili svrbež kože, stezanje u prsnom košu i probleme s disanjem **prestanite uzimati Fampridin Accord** i **javite se odmah svom liječniku**.

Nuspojave su navedene dolje prema učestalosti:

Vrlo česte nuspojave

Može zahvatiti više od 1 od 10 osoba:

- Infekcija mokraćnog sustava

Česte nuspojave

Može zahvatiti do 1 od 10 osoba:

- Osjećaj nestabilnosti
- Omaglica
- Osjećaj vrtnje (*vertiglavica*)
- Glavobolja
- Osjećaj slabosti i umora
- Poremećaj spavanja
- Tjeskoba
- Nevoljno drhtanje (*tremor*)
- Obamrlost ili trnci na koži
- Bolno grlo
- Obična prehlada (*nazofaringitis*)
- Gripa (*influenca*)
- Poteškoće s disanjem (nedostatak zraka)
- Mučnina
- Povraćanje
- Zatvor
- Nadražen želudac
- Bol u leđima
- Osjećaj lupanja srca (*palpitacije*)

Manje česte nuspojave

Može zahvatiti do 1 od 100 osoba:

- Epileptički napadaji (*konvulzije*)
- Alergijska reakcija (*preosjetljivost*)
- Pojava nove ili pogoršanje postojeće boli živca lica (*trigeminalna neuralgija*)
- Ubrzan rad srca (*tahikardija*)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fampridin Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fampridin Accord sadrži

- **Djelatna tvar** je fampridin.
- Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 10 mg fampridina
- **Drugi sastojci** su:
- Jezgra tablete: hipromeloza (E464), silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551), mikrokristalična celuloza (E460), magnezijev stearat (E572);
- Film ovojnica: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol (1521)

Kako Fampridin Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Bijele do bjelkaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete zakošenih rubova, približnih dimenzija od 13,1 x 8,1 mm, s utisnutom oznakom „FH6“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Fampridin Accord 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem dolaze u perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama koja sadrže 28 x 1 ili 56 x 1 tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

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

Ova je uputa posljednji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.