

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fampridine Accord 10 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 10 mg famprídín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sneiddum brúnum, um það bil 13,1 x 8,1 mm að stærð, merktar með „FH6“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fampridine Accord er ætlað að bæta göngu fullorðinna sjúklinga með heila- og mænusigg með skerta gönguhæfni (EDSS 4-7).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Fampridine Accord má eingöngu fara fram eftir ávísun og eftirliti tiltekinn sérfræðilækna sem hafa reynslu af meðhöndlun á heila- og mænusiggi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 10 mg tafla tvisvar á dag með 12 klukkustunda millibili (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi). Ekki skal gefa Fampridine Accord oftast eða í stærri skömmtum en ráðlagt er (sjá kafla 4.4). Töflurnar á að taka án matar (sjá kafla 5.2).

Upphaf og mat meðferðar með Fampridine Accord

- Upphafleg ávísun skal takmarkast við tveggja til fjögurra vikna meðferð þar sem oftast er hægt að meta klínískan ávinning á innan við tveimur til fjórum vikum eftir að gjöf á Fampridine Accord hefst.
- Mælt er með mati á gönguhæfni, t.d. „Timed 25 Foot Walk“ (T25FW) eða Tólf liða göngukvarða fyrir sjúklinga með heila- og mænusigg (MSWS-12) til að meta ávinning innan tveggja til fjögurra vikna. Ef enginn ávinningur er greinanlegur, skal hætta notkun Fampridine Accord.
- Hætta skal notkun Fampridine Accord ef sjúklingar greina engan ávinning.

Endurmat meðferðar með Fampridine Accord

Ef gönguhæfni reynist hafa minnkað eiga læknar að íhuga að hætta meðferð til að endurmeta ávinning af Fampridine Accord (sjá að ofan). Slíkt endurmat skal fela í sér að hætta notkun Fampridine Accord og framkvæma mat á gönguhæfni. Hætta skal notkun Fampridine Accord ef enginn ávinningur er fyrir sjúklinga við göngu.

Ef skammtur gleymist

Fylgið alltaf ráðlagðri tilhögun á gjöf skammta. Ekki taka tvöfaldan skammt ef skammtur gleymist.

Aldraðir

Áður en meðferð er hafin með Fampridine Accord skal athuga nýrnastarfsemi hjá öldruðum. Ráðlegt er að eftirlit sé haft með nýrnastarfsemi hjá öldruðum til að greina mögulega skerðingu á starfsemi nýrna (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með vægt skerta, miðlungsskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <50 ml/mín) (sjá kafla 4.3 og 4.4) mega ekki nota Fampridine Accord.

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun famprídíns hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Fampridine Accord er til inntöku.

Gleypa verður töfluna í heilu lagi. Ekki má skipta upp, mylja, leysa upp, sjúga eða tyggja hana.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir famprídíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis meðferð með öðru lyfi sem inniheldur famprídín (4-amínópyridín).

Sjúklingar með sögu um flog eða sem haldnir eru flogum.

Sjúklingar með miðlungsskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <50 ml/mín).

Samtímis notkun Fampridine Accord með lyfjum sem hamla OCT2 (lífrænum katjónaferjum af tegund 2), svo sem címetidín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á flogum

Meðferð með famprídíni eykur líkur á flogum (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar Fampridine Accord er gefið ef einhverjir þættir eru til staðar sem lækkað geta flogaþröskuld.

Hætta skal gjöf á Fampridine Accord til sjúklinga sem fá flog meðan á meðferð stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Famprídín skilst aðallega út óbreytt um nýru. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi hafa hærri blóðþéttni sem er tengd meiri aukaverkunum, nánar tiltekið áhrifum á taugakerfið. Ráðlagt er fyrir alla sjúklinga (sérstaklega aldraða sem kunna að hafa skerta nýrnastarfsemi) að nýrnastarfsemi sé

ákvörðuð fyrir meðferð og að reglulegt eftirlit sé haft með henni meðan á meðferð stendur. Hægt er að meta kreatínínúthreinsun með Cockroft-Gault formúlu.

Gæta skal varúðar þegar Fampridine Accord er ávísað handa sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi eða handa sjúklingum sem nota lyf sem eru hvarfefni OCT2, svo sem karvedílól, própranolól og metformín.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð (að meðtöldum bráðaofnæmisviðbrögðum), en flest þessara tilfella komu fram á fyrstu viku meðferðar. Sérstaka athygli skal gefa sjúklingum með fyrri sögu um ofnæmisviðbrögð. Ef vart verður við bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð, skal hætta notkun Fampridine Accord og ekki hefja hana að nýju.

Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Gæta skal varúðar þegar Fampridine Accord er gefið sjúklingum með einkenni hjartsláttatruflana og með leiðslutruflanir frá sínus (SA) og torleiðnihnútt (AV) í hjarta (þessi einkenni sjást við ofskömmtun). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi fyrir þessa sjúklinga.

Aukin tíðni sundls og jafnvægistruflana við meðferð með fampridíni getur leitt til aukinnar hættu á byltum. Sjúklingar ættu því að nota gönguhjálpartæki eins og þörf er á.

Í klínískum rannsóknum sást að hvít blóðkorn voru fá hjá 2,1% sjúklinga sem fengu fampridín samanborið við 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sýkingar komu fyrir í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.8) og ekki er hægt að útiloka aukna tíðni sýkinga og skerta ónæmissvörun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem innihalda fampridín (4-amínópýridín) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).

Fampridín skilst aðallega út um nýrun og er virkur útskilnaður um nýru um 60% (sjá kafla 5.2). OCT2 flutningsprótein sér um virkan útskilnað fampridíns. Því má ekki nota fampridín samhliða með lyfjum sem hamla OCT2, svo sem címetidíni (sjá kafla 4.3) og varað er við samhliða notkun fampridíns ásamt lyfjum sem eru hvarfefni OCT2 t.d. carvedilól, propranolól og metformín (sjá kafla 4.4).

Interferón: Fampridín hefur verið gefið samhliða interferón-beta án þess að fram kæmu í lyfinu milliverkanir á lyfjahvörf.

Baklófen: Fampridín hefur verið gefið samhliða baklófeni án þess að fram kæmu í lyfinu milliverkanir á lyfjahvörf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun fampridíns á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun Fampridine Accord á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort famprídín skilst út í brjóstamjólk hjá konum eða dýrum. Ekki er ráðlagt að nota Fampridine Accord samtímis brjóstagjöf.

Frjósemi

Ekki komu fram nein áhrif á frjósemi við rannsóknir á dýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fampridine Accord hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem famprídín getur valdið sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi famprídíns hefur verið metið í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum, í opnum langtímarannsóknum og eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru aðallega frá taugakerfi og á meðal þeirra eru flog, svefnleysi, kvíði, jafnvægisraskanir, sundl, náladofi, skjálfti, höfuðverkur og þróttleysi. Þetta er í samræmi við lyfjafræðilega virkni famprídíns. Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu, þar sem sjúklingum með heila- og mænusigg var gefið famprídín í ráðlögðum skammti, voru þvagfærasýkingar algengustu aukaverkanirnar (hjá um 12% sjúklinga).

Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru aukaverkanir taldar upp, flokkaðar eftir líffærum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA-flokkun	Aukaverkanir	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í þvagfærum ¹ Inflúensa ¹ Nefkoksbólga ¹ Veirusýking ¹	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmi Ofnæmisbjúgur Ofnæmisviðbrögð	Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Svefnleysi Kvíði	Algengar Algengar
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Jafnvægisröskun Svimi Náladofi Skjálfti Flog ² Verkir í þrenndartaug (trigeminal neuralgia) ³	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttarónot Hraðtaktur	Algengar Sjaldgæfar
Æðar	Lágþrýstingur ⁴	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Verkir í koki og barka	Algengar Algengar
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst Hægðatregða Meltingartruflun	Algengar Algengar Algengar Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot Ofsakláði	Sjaldgæfar Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi Óþægindi fyrir brjósti ²	Algengar Sjaldgæfar

¹ Sjá kafla 4.4

² Sjá kafla 4.3 og 4.4

³ Á við um bæði *de novo* einkenni og versnun á verkjum í þrenndartaug sem eru þegar til staðar

⁴ Þessi einkenni komu fram í tengslum við ofnæmisviðbrögð

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð (að meðtöldum bráðaofnæmisviðbrögðum), þar sem fram hafa komið eitt eða fleiri af eftirfarandi einkennum: Mæði, óþægindi fyrir brjósti, lágþrýstingur, ofnæmisbjúgur, útbrot og ofsakláði. Um frekari upplýsingar um ofnæmisviðbrögð, sjá kafla 4.3 og 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Bráðaeinkenni ofskömmunar með famprídíni voru í samræmi við örvun miðtaugakerfis og á meðal þeirra voru ringlun, skjálfti, svitamyndun, flog og minnisleysi.

Á meðal aukaverkana miðtaugakerfis við stóra skammta af 4-aminópyridín voru sundl, ringl, flog, síflog, ósjálfráðar hreyfingar og vöðvaykkir. Aðrar aukaverkanir við stóra skammta eru hjartsláttartruflanir (til dæmis ofansleglahraðsláttur og hægláttur) og sleglahraðsláttur vegna mögulegrar lengingar á QT-bili. Einnig hefur verið greint frá háþrýstingi.

Meðferð

Sjúklingar sem taka of stóran skammt skulu hljóta stuðningsmeðferð. Endurtekin flog skal meðhöndla með benzódíazepíni, fenýtóíni eða annarri meðferð við bráðaflogum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX07.

Lyfhrif

Famprídín er kalíumgangaloki. Með því að loka á kalíumgöng dregur famprídín úr jónaleka um þessi göng, sem seinkar endurskautun og hvetur þannig myndun hrifspennu í afmýluðum taugasímum og virkni taugakerfis. Líklega má auka boðsendingar í miðtaugakerfi með því að hrifspenna myndist.

Verkun og öryggi

Þrjár III. stigs slembiraðaðar, tvíblindar staðfestingarrannsóknir með samanburði við lyfleysu (MS-F203, MS-F204 og 218MS305) hafa verið gerðar. Hlutfall þeirra sem sýndu svörun var óháð samhlíða notkun ónæmistemprandi lyfja (þ.m.t. með interferónum, glatíramer asetati, fingólímódi og natalízúmabi). Skammtur af famprídíni var 10 mg tvisvar á dag.

Rannsóknir MS-F203 og MS-F204

Aðal endapunktur í rannsóknum MS-F203 og MS-F204 var svörunarhlutfall fyrir gönguhraða, samkvæmt tímamældri 25 feta göngu (T25FW-mælingu). Svörun var skilgreind sem sjúklingur sem hélt meiri gönguhraða í minnst þremur heimsóknum af mest fjórum meðan á tvíblindri meðhöndlun stóð, borið saman við hæsta gildi í fimm heimsóknum utan meðferðar.

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með famprídíni sýndi svörun, borið saman við þá sem tóku lyfleysu (MS-203: 34,8% á móti 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% á móti 9,3% $p < 0,001$).

Gönguhraði sjúklinga sem sýndu svörun við famprídíni jókst að meðaltali um 26,3% á móti 5,3% hjá sjúklingum sem tóku lyfleysu ($p < 0,001$) (MS-F203) og 25,3 á móti 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). Framfarir komu fljótt í ljós (innan vikna) eftir að meðferð var hafin með famprídíni.

Tölfræðilega og klínískt marktækar framfarir sáust á göngu, samkvæmt mælingu með 12 líða göngukvarða fyrir sjúklinga með heila- og mænusigg.

Tafla 1: Rannsóknir MS-F203 og MS-F204

RANNSÓKN *	MS-F203		MS-F204	
	Lyfleysa	Famprídín 10 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Famprídín 10 mg tvisvar á dag
Fjöldi þátttakenda	72	224	118	119
Samfelldur ávinningur	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Mismunur CI _{95%} P-gildi		26,5% 17,6%, 35,4% < 0,001		33,5% 23,2%, 43,9% < 0,001
≥20% ávinningur	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Mismunur CI _{95%} P-gildi		20,6% 11,1%, 30,1% < 0,001		19,2% 8,5%, 29,9% < 0,001
Gönguhraði í fet/sek.	Fet á sek.	Fet á sek.	Fet á sek.	Fet á sek.
Upphafspunktur	2,04	2,02	2,21	2,12
Endapunktur	2,15	2,32	2,39	2,43
Breyting	0,11	0,30	0,18	0,31
Mismunur p-gildi	0,19 0,010		0,12 0,038	
Meðalprósentubreyting	5,24	13,88	7,74	14,36
Mismunur p-gildi	8,65 < 0,001		6,62 0,007	
MSWS-12-gildi (meðaltal með staðalskekkju)				
Upphafspunktur	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Meðalbreyting	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Mismunur p-gildi	2,83 0,084		3,65 0,021	
LEMMT (meðaltal með staðalskekkju) (Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Upphafspunktur	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Meðalbreyting	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Mismunur p-gildi	0,08 0,003		0,05 0,106	
Ashworth-einkunn (Próf fyrir vöðvakippi)				
Upphafspunktur	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Meðalbreyting	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Mismunur p-gildi	0,10 0,021		0,10 0,015	

Rannsókn 218MS305

Rannsókn 218MS305 var gerð hjá 636 þátttakendum með heila- og mænusigg og gönguröskun. Lengd tvíblindu meðferðarinnar var 24 vikur með eftirfylgni 2 vikum eftir meðferð. Aðalendapunkturinn var framför í göngugetu, mæld sem hlutfall sjúklinga sem náði framför sem var að meðaltali ≥ 8 stig frá upphafspunkti MSWS-12-gildis á 24 vikum. Í rannsókninni var tölfræðilega marktækur meðferðarmunur, þar sem hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með famprídíni sýndi framför í göngugetu, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (hlutfallsleg áhætta var 1,38 (95% CI: [1,06; 1,70])). Framfarir komu yfirleitt fram innan 2 til 4 vikna frá upphafi meðferðar og gengu til baka innan 2 vikna frá stöðvun meðferðar.

Sjúklingar sem fengu famprídín sýndu einnig tölfræðilega marktæka framför á TUG-prófinu (Timed Up and Go test), sem er mælikvarði á jafnvægi í kyrrstöðu og á hreyfingu og á líkamlega hreyfingu. Í þessum aukaendapunkti náði hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með famprídíni $\geq 15\%$ meðalframför frá upphafspunkti á TUG-hraða á 24 vikna tímabili, samanborið við lyfleysu. Mismunurinn á Berg Balance-mælikvarða (BBS, mælikvarða á kyrrstöðujafnvægi) var ekki tölfræðilega marktækur.

Að auki sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með famprídíni tölfræðilega marktæka meðalframför frá upphafspunkti samanborið við lyfleysu í líkamlegri einkunn á MS Impact-mælikvarðanum (MSIS-29) (LSM-munur -3,31; $p < 0,001$).

Tafla 2: Rannsókn 218MS305

Á 24 vikum	Lyfleysa N = 318*	Famprídín 10 mg tvisvar sinnum á dag N = 315*	Mismunur (95% CI) p-gildi
Hlutfall sjúklinga með meðalávinning upp á ≥ 8 stig frá upphafspunkti MSWS-12 gildis	34%	43%	Áhættumunur: 10,4% (3% ; 17,8%) 0,006
MSWS-12-gildi Upphafspunktur Ávinningur frá upphafspunkti	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001
TUG Hlutfall sjúklinga með meðalávinning upp á $\geq 15\%$ í TUG-hraða	35%	43%	Áhættumunur: 9,2% (0,9% ; 17,5%) 0,03
TUG Upphafspunktur Ávinningur frá upphafspunkti (sek.)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
MSIS-29 líkamleg einkunn Upphafspunktur Ávinningur frá upphafspunkti	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) <0,001
BBS-einkunn Upphafspunktur Ávinningur frá upphafspunkti	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

*Meðferðarþýði = 633, LSM = Meðaltal minnstu kvaðrata (Least square mean)

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur famprídín hjá öllum undirhópum barna með gönguskerðingu vegna heila- og mænisiggs (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög:

Famprídín frásogast hratt og að fullu úr meltingarvegi eftir inntöku. Famprídín er með þröngan lækningalegan stuðul. Heildaraðgengi famprídín-forðataflna hefur ekki verið metið en hlutfallslegt aðgengi (miðað við vatnsmixtúru, lausn) er 95%. Famprídín-forðatöflur hafa í för með sér seinkun á frásogi famprídíns, sem lýsir sér í að lengri tími líður þar til hámarksstyrkleika er náð, án þess að hafa áhrif á umfang frásogs.

Þegar famprídín-töflur eru teknar með máltíð minnkar flatarmál undir blóðþéttiferli ($AUC_{0-\infty}$) fyrir famprídín um u.þ.b. 2-7% (10 mg skammtur). Þessi litla minnkun í AUC er ekki talin minnka lækningalega verkun. Hins vegar hækkar C_{max} um 15-23%. Þar sem skýr tengsl eru á milli C_{max} og skammtaháðra aukaverkana er ráðlagt að taka famprídín án matar (sjá kafla 4.2).

Dreifing:

Famprídín er fituleysanlegt lyf sem fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld. Famprídín er í miklum mæli óbundið blóðvökvapróteinum (bundinn hluti var á milli 3-7% í blóðvökva). Dreifingarrúmmál famprídíns er um 2,6 l/kg.

Famprídín er ekki hvarfefni P-glúkópróteins.

Umbrot:

Famprídín umbrotnar í mönnum með oxun í 3-hýdroxý-4-amínópyridín og samtengingu sem myndar 3-hýdroxý-4-amínópyridínsúlfat. Engin lyfjafræðileg virkni greindist hjá umbrotsefnum famprídíns gegn völdum kalíumgöngum *in vitro*.

3-hýdroxýlering famprídíns í 3-hýdroxý-4-amínópyridín með lifrarfrymisögnum úr mönnum virtist vera hvötuð af cýtókróm P450 2E1 (CYP2E1).

Sýnt var fram á beina hömlun famprídíns á CYP2E1 við 30 μ M (um 12% hömlun), sem er um 100 sinnum hærra en mæld meðalþétti famprídíns í plasma eftir inntöku 10 mg töflu.

Meðferð ræktaðra lifrarfrumna úr mönnum með famprídíni hafði lítil eða engin áhrif á framköllun CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eða CYP3A4/5 ensímavirkni.

Brotthvarf:

Aðalbrothvarfsleið famprídíns er útskilnaður um nýru, en um 90% skammts finnst í þvagi á óbreyttu formi innan sólarhrings. Úthreinsun um nýru (370 ml/mín) er töluvert meiri en gauklasíunarhraði vegna samlagningar gauklasíunar og virks útskilnaðar með OCT2-flutningspróteini í nýrum. Innan við 1% af skammti skilst út í hægðum.

Lyfjahvörf famprídíns eru línuleg (í hlutfalli við skammtastærð) og er helmingunartími brothvarfs um 6 klst. Hámarksplasmaþétti (C_{max}), og í minna mæli flatarmál undir plasmaþétti-tímaferli (AUC), eykst í réttu hlutfalli við skammt. Við ráðlagða skammta hjá sjúklingum sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi eru engin merki um uppsöfnun famprídíns sem hefur klíniska þýðingu. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er uppsöfnun í hlutfalli við skerðinguna.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir:

Famprídín er aðallega skilið út óbreytt um nýru og þar sem þekkt er að kretanínínúthreinsun minnkar með hækkandi aldri er mælt með því að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi aldraðra sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Börn:

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Famprídín skilst aðallega út sem óbreytt lyf um nýru og því skal athuga nýrnastarfsemi sjúklinga sem kunna að hafa skerta nýrnastarfsemi. Búast má við því að plasmabéttni famprídíns hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi sé um 1,7 til 1,9 sinnum meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki má gefa sjúklingum Fampridine Accord sem hafa miðlungsskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir endurtekinna skammta famprídíns voru rannsakaðar hjá ýmsum dýrategundum.

Aukaverkanir eftir inntöku famprídíns komu skjótt fram, oftast innan 2 klukkustunda frá því að skammtur var gefinn. Klínísk einkenni sem greindust eftir stóra einstaka skammta eða endurtekna minni skammta voru svipuð í öllum dýrategundum sem rannsakaðar voru og á meðal þeirra voru skjálfti, krampi, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, mæði, útvíkkuð sjáöldur, örmögnun, óeðlileg hljóð, hraðari öndun og óhóflegt munnvatnsrennsli. Afbrigðilegt göngulag og oförvun sáust einnig. Þessi klínísku einkenni voru ekki óvænt og sýna ýkta lyfjafræðilega verkun famprídíns. Auk þess sáust einstök tilvik um banvæna teppu í þvagrás í rottum. Klínískt vægi þessa er ekki að fullu ljóst en ekki er hægt að útiloka orsakasamband við meðferð með famprídíni.

Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum og kaninum voru fóstur og afkvæmi minni og lífslíkur þeirra verri við skammta sem höfðu eiturverkun á móður. Hins vegar sáust engin merki um aukna hættu á vansköpun eða skaðleg áhrif á frjósemi.

Í mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum varð þess ekki vart að famprídín hefði stökkbreytandi, litningasundrandi eða krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósi (E464)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Magnesíumsterat (E572)

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)

Makrógól (E1521)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Rifgataðar ál-ál stakskammtaþynnupakkningar sem innihalda 28 x 1 eða 56 x 1 töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1477/001

EU/1/20/1477/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. september 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Fampridine Accord 10 mg forðatöflur
famprídín

2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg famprídín.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forðatöflur
28 x 1 forðatafla
56 x 1 forðatafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fampridine Accord

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Fampridine Accord 10 mg forðatöflur
famprídín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Látið 12 klst. líða á milli hvernar töflu.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Fampridine Accord 10 mg forðatöflur famprídín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fampridine Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fampridine Accord
3. Hvernig nota á Fampridine Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fampridine Accord
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Fampridine Accord og við hverju það er notað

Fampridine Accord er lyf sem er notað til að bæta göngu hjá fullorðnum (18 ára og eldri) með gönguröskun er tengist heila- og mænusiggi (MS). Þegar heila- og mænusigg er til staðar, eyðileggur bólgvaerndandi slíður umhverfis taugarnar og veldur vöðvaslappleika, vöðvastirðleika og erfiðleikum við göngu.

Fampridine Accord inniheldur virka efnið famprídín sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalíumgangalokar. Þeir virka með því að koma í veg fyrir að kalíum yfirgefi taugafrumur sem hafa skemmt vegna heila- og mænusiggs. Þetta lyf er talið virka með því að valda því að boð séu send um taugar á eðlilegri hátt, sem auðveldar göngu.

2. Áður en byrjað er að nota Fampridine Accord

Ekki má nota Fampridine Accord

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir famprídíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú færð flog eða hefur fengið **flog** (kallast einnig krampar eða krampaflog)
- ef læknirinn þinn eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt þér að þú þjáist af í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum **nýrnakvillum**
- ef þú tekur lyf sem kallast címetidín
- ef þú tekur **eitthvað annað lyf sem inniheldur famprídín**. Þetta getur aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Láttu lækninn vita og ekki taka Fampridine Accord ef eitthvað af þessu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Fampridine Accord er notað.

- ef þú finnur fyrir hjartslættinum (*hjartsláttarónot*)
- ef þér er hætt við sýkingum
- þú ættir að nota gönguhjálpartæki, svo sem staf, eftir þörfum
- þar sem þetta lyf getur valdið sundli eða óstöðugleika getur það aukið hættuna á byltum
- ef þú ert með þætti eða tekur lyf sem gæti skapað hættu á því að þú fái flog (*krampa*)
- ef læknir hefur sagt þér að þú þjáist af vægum nýrnakvilla.

Láttu læknum vita áður en þú tekur Fampridine Accord ef eitthvað af þessu á við um þig.

Börn og unglingar

Fampridine Accord á ekki að gefa börnum eða unglingum undir 18 ára aldri.

Aldraðir

Áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur kann læknir að athuga hvort nýru starfi eðlilega.

Notkun annarra lyfja samhliða Fampridine Accord

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki taka Fampridine Accord ef þú notar önnur lyf sem innihalda fampridín.

Önnur lyf sem hafa áhrif á nýru

Læknirinn þinn mun gæta sérstakrar varúðar ef fampridín er gefið með öðru lyfi sem kann að hafa áhrif á hvernig nýrun losa lyf, t.d. carvedilol, propranolol og metformin.

Notkun Fampridine Accord með mat eða drykk

Taka skal Fampridine Accord án matar á fastandi maga.

Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert þunguð eða hefur hug á því að verða þunguð, **láttu læknum vita áður** en þú tekur Fampridine Accord.

Ekki er mælt með notkun Fampridine Accord á meðgöngu.

Læknirinn mun íhuga ávinning meðferðar með Fampridine Accord fyrir þig og áhættuna fyrir barnið.

Þú ættir ekki að hafa barn á brjósti á meðan þú tekur þetta lyf.

Akstur og notkun véla

Fampridine Accord getur valdið sundli og haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vertu viss um að þú finnur ekki fyrir áhrifum þegar þú byrjar að aka eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Fampridine Accord

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Fampridine Accord má eingöngu nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna sem hafa reynslu af meðferð á heila- og mænisiggi.

Læknirinn mun ávísá þér lyfinu í 2 til 4 vikur til að byrja með. Meðferðin verður síðan endurmetin að 2 til 4 vikum liðnum.

Ráðlagður skammtur er

Ein tafla að morgni og **ein** tafla að kvöldi (með 12 klukkustunda millibili). Ekki taka fleiri en tvær töflur á dag. **12 klukkustundir verða að líða** eftir inntöku hvernar töflu til þeirrar næstu. Ekki taka töflur oftár en með 12 klukkustunda millibili.

Gleypið hverja töflu í heilu lagi með vatni. Ekki skipta upp, mylja, leysa upp, sjúga eða tyggja töfluna. Það getur aukið hættu á aukaverkunum.

Ef tekinn er stærri skammtur af Fampridine Accord en mælt er fyrir um

Hafið umsvifalaust samband við lækni ef of margar töflur eru teknar.

Takið ílát Fampridine Accord með ef farið er til læknis.

Ef of stór skammtur er tekinn kann að verða vart við svitamyndun, lítilsháttar skjálfta, sundl, ringlun, minnisleysi (*minnistap*) og flog (*krampa*). Einnig kann annarra aukaverkana að verða vart sem ekki eru tilgreindar hér.

Ef gleymist að taka Fampridine Accord

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu **sem gleymst hefur að taka. 12 klukkustundir verða alltaf að líða** eftir inntöku hvernar töflu til þeirrar næstu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú færð flog skaltu hætta notkun á Fampridine Accord og umsvifalaust hafa samband við lækni.

Ef þú finnur fyrir einu eða fleirum af eftirfarandi ofnæmiseinkennum (*ofnæmi*): bólga í andliti, munni, vörum, hálsi eða tungu, roði eða kláði í húð, þyngsli fyrir brjósti og öndunarerfiðleikar **skaltu hætta að taka Fampridine Accord** og **fara** umsvifalaust til læknis.

Greint er frá aukaverkunum hér að neðan eftir tíðni:

Mjög algengar aukaverkanir

Getur haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- Sýking í þvagfærum

Algengar aukaverkanir

Getur haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- Tilfinning um óstöðugleika

- Sundl
- Svimi
- Höfuðverkur
- Máttleysi og þreyta
- Erfiðleikar með svefn
- Kvíði
- Lítilsháttar skjálfti
- Dofi eða náladofi
- Særindi í hálsi
- Kvef (*nefkoksbólga*)
- Flensa (*inflúensa*)
- Erfiðleikar við öndun (mæði)
- Ógleði
- Uppköst
- Hægðatregða
- Magaóþægindi
- Bakverkur
- Finnur fyrir hjartslættinum (*hjartsláttarónot*)

Sjaldgæfar aukaverkanir

Getur haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- Flog (*krampi*)
- Ofnæmisviðbrögð (*ofnæmi*)
- Nýtilkomnir eða versnun taugaverkja í andliti (*verkir í þrenndartaug*)
- Hraður hjartsláttur (*hraðtaktur*)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fampridine Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fampridine Accord inniheldur

- **Virka innihaldsefnið** er famprídín.
 - Hver forðatafla inniheldur 10 mg af famprídíni
- **Önnur innihaldsefni eru:**

- Töflukjarni: hýprómellósi (E464), vatnsfrí kísilkvoða (E551), örkrystallaður sellúlósi (E460), magnesíumsterat (E572);
- Filmuhúð: hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521)

Lýsing á útliti Fampridine Accord og pakkningastærðir

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sneiddum brúnum, um það bil 13,1 x 8,1 mm að stærð, merktar með „FH6“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinn hliðinni.

Fampridine Accord 10 mg forðatöflum er pakkað í rifgataðar stakskammtaþynnupakkningar sem innihalda 28 x 1 eða 56 x 1 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>