

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fampridine Accord 10 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg fampridine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met schuin aflopende randen met een afmeting van ongeveer 13,1 x 8,1 mm en de opdruk 'FH6' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fampridine Accord is geïndiceerd voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Fampridine Accord mag uitsluitend plaatsvinden op voorschrift en onder supervisie van artsen die ervaring hebben met de behandeling van MS.

Dosering

De aanbevolen dosis is tweemaal daags een tablet van 10 mg, met 12 uur tussenpauze (een tablet 's ochtends en een tablet 's avonds). Fampridine Accord mag niet vaker of in een hogere dosis worden toegediend dan wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4). De tabletten moeten zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Behandeling met Fampridine Accord starten en evalueren

- Fampridine Accord dient aanvankelijk slechts voor de duur van twee tot vier weken te worden voorgeschreven omdat klinische voordelen over het algemeen binnen twee tot vier weken na het starten met Fampridine Accord kunnen worden vastgesteld
- Een beoordeling van het loopvermogen, bijv. de Timed 25 Foot Walk (T25FW) of de uit 12 items bestaande Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), wordt aanbevolen om verbetering binnen twee tot vier weken te beoordelen. Indien geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met Fampridine Accord worden gestaakt.
- De behandeling met Fampridine Accord moet worden gestaakt indien de patiënt geen verbetering meldt.

Opnieuw evalueren van de behandeling met Fampridine Accord

Als een verslechtering van het loopvermogen wordt waargenomen, moet de arts overwegen de behandeling te onderbreken zodat de voordelen van Fampridine Accord nogmaals kunnen worden beoordeeld (zie boven). Tijdens de herbeoordeling moet de toediening van Fampridine Accord

tijdelijk worden stopgezet en moet de beoordeling van het loopvermogen worden herhaald. De behandeling met Fampridine Accord moet worden gestaakt als het lopen van de patiënt geen verbetering meer vertoont.

Overgeslagen dosis

Het gebruikelijke doseringsregime moet altijd worden gevolgd. Als een dosis is vergeten, mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

Ouderen

Bij ouderen moet de nierfunctie worden gecontroleerd voordat de behandeling met Fampridine Accord wordt gestart. Het wordt aanbevolen bij ouderen de nierfunctie te monitoren om een eventuele nierfunctiestoornis vast te kunnen stellen (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Fampridine Accord is gecontra-indiceerd voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <50 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Leverfunctiestoornissen

Voor patiënten met leverfunctiestoornissen is aanpassing van de dosis niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fampridine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Fampridine Accord is voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt. De tablet mag niet worden gebroken, geplet, opgelost, opgezogen of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die fampridine (4-aminopyridine) bevatten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen of met toevallen in de huidige anamnese.

Patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <50 ml/min).

Gelijktijdig gebruik van Fampridine Accord met geneesmiddelen die een remmer zijn van de Organic Cation Transporter 2 (OCT2), bijvoorbeeld cimetidine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op toevallen

Door behandeling met fampridine neemt het risico op een toeval toe (zie rubriek 4.8).

Fampridine Accord moet met voorzichtigheid worden toegediend indien er sprake is van factoren die zorgen voor een lagere drempel voor het optreden van toevallen.

Fampridine Accord moet worden gestaakt bij patiënten die tijdens de behandeling een toeval krijgen.

Nierfunctiestoornis

Fampridine wordt primair ongewijzigd uitgescheiden door de nieren. Patiënten met een nierfunctiestoornis hebben hogere plasmaconcentraties die in verband worden gebracht met een toename van bijwerkingen, in het bijzonder van neurologische effecten. Voor alle patiënten wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan de behandeling wordt bepaald en regelmatig tijdens de behandeling wordt gemonitord (in het bijzonder bij ouderen van wie de nierfunctie verminderd kan zijn). De creatinineklaring kan worden geschat met behulp van de Cockcroft-Gaultformule.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Fampridine Accord wordt voorgeschreven aan patiënten met lichte nierfunctiestoornissen of aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die substraten zijn van OCT2, bijvoorbeeld carvedilol, propranolol en metformine.

Overgevoelighedsreacties

In post-marketingervaring zijn ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reactie) gemeld. De meerderheid van deze gevallen deed zich binnen de eerste week van de behandeling voor. Aan patiënten met een medische geschiedenis van allergische reacties moet bijzondere aandacht worden besteed. Als een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de behandeling met Fampridine Accord worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart.

Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Voorzichtigheid moet worden betracht bij toediening van Fampridine Accord aan patiënten met cardiovasculaire symptomen van hartritme stoornissen en sinoatriale of atrioventriculaire geleidingsstoornissen (deze effecten worden waargenomen bij een overdosis). Er zijn slechts beperkte veiligheidsgegevens over deze patiënten beschikbaar.

Bij gebruik van fampridine is een toename waargenomen van de incidentie van duizeligheid en evenwichtsstoornissen; dit kan leiden tot een verhoogd risico op vallen. Patiënten moeten daarom loophulpmiddelen gebruiken indien nodig.

Tijdens klinische onderzoeken werden lage witte bloedcelltellingen waargenomen bij 2,1% van de patiënten met fampridine versus 1,9% van de patiënten die placebo ontvingen. Tijdens de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8) werden infecties waargenomen, en een verhoogd infectiepercentage en aantasting van de immuunrespons kunnen niet worden uitgesloten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die fampridine (4-aminopyridine) bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Fampridine wordt voornamelijk via de nieren geëlimineerd waarbij de actieve niersecretie verantwoordelijk is voor ongeveer 60% (zie rubriek 5.2). OCT2 is het transporteiwit dat verantwoordelijk is voor de actieve secretie van fampridine. Derhalve is het gelijktijdig gebruik van fampridine in combinatie met geneesmiddelen die OCT2 remmen, bijvoorbeeld cimetidine, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet voorzichtigheid worden betracht met het gelijktijdige gebruik van fampridine in combinatie met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT2, bijvoorbeeld carvedilol, propranolol en metformine (zie rubriek 4.4).

Interferon: fampridine werd gelijktijdig met interferon- β toegediend en er werd geen farmacokinetische wisselwerking tussen de geneesmiddelen waargenomen.

Baclofen: fampridine werd gelijktijdig met baclofen toegediend en er werd geen farmacokinetische wisselwerking tussen de geneesmiddelen waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van fampridine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Fampridine Accord te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fampridine in de moedermelk of in dierlijke melk wordt uitgescheiden. Het gebruik van Fampridine Accord door vrouwen die borstvoeding geven wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Bij experimenteel onderzoek op dieren zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fampridine Accord heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen omdat fampridine duizeligheid kan veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van fampridine is beoordeeld in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek, in open-label studies en in de post-marketing setting.

De gevonden bijwerkingen zijn meestal neurologisch en omvatten toevallen, slapeloosheid, angst, evenwichtsstoornis, duizeligheid, paresthesie, tremor, hoofdpijn en asthenie. Dit is consistent met de farmacologische activiteit van fampridine. De hoogste incidentie van bijwerkingen die zijn gevonden in placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij multiple-sclerose patiënten met fampridine gegeven in de aanbevolen dosis, wordt gemeld als urineweginfectie (bij ongeveer 12% van de patiënten).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder gepresenteerd naar systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie ¹	Zeer vaak
	Griep ¹	Vaak
	Nasofaryngitis ¹	Vaak
	Virale infectie ¹	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Soms
	Angio-oedeem	Soms
	Overgevoeligheid	Soms
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Vaak
	Angst	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Evenwichtsstoornis	Vaak
	Vertigo	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Tremor	Vaak
	Toeval ³	Soms
	Verergering van trigeminus neuralgie	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Vaak
	Tachycardie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ²	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak
	Faryngolaryngeale pijn	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Soms
	Urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak
	Borstongemak ²	Soms

¹ Zie rubriek 4.4

² Deze symptomen werden waargenomen in de context van overgevoeligheid

³ Zie rubriek 4.3 en 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

In post-marketingervaring zijn overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie) gemeld die optraden met één of meer van de volgende symptomen: dyspneu, borstongemak, hypotensie, angio-oedeem, rash en urticaria. Voor verdere informatie over overgevoeligheidsreacties wordt verwezen naar rubrieken 4.3 en 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute symptomen van overdosis met fampridine waren consistent met excitatie van het centrale zenuwstelsel en omvatten verwardheid, trillerigheid, diaforese, toevallen en amnesie.

Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel bij hoge doses 4-aminopyridine zijn onder andere duizeligheid, verwardheid, toevallen, status epilepticus, onwillekeurige en choreoathetotische bewegingen. Andere bijwerkingen bij hoge doses waren gevallen van hartaritmie (bijvoorbeeld supraventriculaire tachycardie en bradycardie) en ventriculaire tachycardie als gevolg van mogelijke QT-verlenging. Meldingen van hypertensie zijn ook ontvangen.

Behandeling

Patiënten die overdoseren moeten ondersteunende zorg krijgen. Herhaaldelijk voorkomen van toevallen moet worden behandeld met benzodiazepine, fenytoïne of andere geschikte acute anti-epilepsiebehandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen voor het centrale zenuwstelsel, ATC-code: N07XX07.

Farmacodynamische effecten

Fampridine is een kaliumkanaalblokker. Door het blokkeren van kaliumkanalen vermindert fampridine de lekkage van ionenstroom door deze kanalen, waarbij het de repolarisatie verlengt en zo de actiepotentiaalvorming in gedemyeliniseerde axonen en de neurologische functie verbetert. Het is aannemelijk dat door het verbeteren van de actiepotentiaalvorming meer impulsen zouden kunnen worden geleid in het centrale zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn drie fase III-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde bevestigingsstudies, (MS-F203 en MS-F204 en 218MS305) uitgevoerd. Het percentage responders was onafhankelijk van gelijktijdige immunomodulatoire therapie (waaronder interferonen, glatirameeracetaat, fingolimod en natalizumab). De dosis fampridine was 10 mg BID.

Studies MS-F203 en MS-F204

Het primaire eindpunt in de studies MS-F203 en MS-F204 was het percentage responders met betrekking tot loopsnelheid zoals gemeten door de Timed 25-foot Walk (T25FW). Een responder werd gedefinieerd als een patiënt die consistent een hogere loopsnelheid had gedurende tenminste drie bezoeken van een mogelijk aantal van vier tijdens de dubbelblinde periode, vergeleken met de maximumwaarde uit vijf bezoeken wanneer de patiënt niet werd behandeld.

Een significant groter percentage van met fampridine behandelde patiënten was responder vergeleken met placebo (MS-F203: 34,8% vs. 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% vs. 9,3%, $p < 0,001$).

Patiënten die reageerden op fampridine verhoogden hun loopsnelheid met gemiddeld 26,3% vs. 5,3% op placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) en 25,3% vs. 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). De verbetering bleek snel (binnen weken) na de start van fampridine.

Statistisch en klinisch belangrijke verbeteringen in het lopen werden gezien, zoals gemeten door middel van de uit 12 items bestaande Multiple Sclerosis Walking Scale.

Tabel 1: Studies MS-F203 en MS-F204

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridine 10 mg BID	Placebo	Fampridine 10 mg BID
aantal proefpersonen	72	224	118	119
Consistente verbetering	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Vershil BI _{95%} P-waarde		26,5% 17,6%, 35,4% < 0,001		33,5% 23,2%, 43,9% < 0,001
≥20% verbetering	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Vershil		20,6%		19,2%
BI _{95%} P-waarde		11,1%,30,1% <0,001		8,5%,29,9% <0,001
Loopsnelheid Feet/sec	Ft per sec	Ft per sec	Ft per sec	Ft per sec
Baseline	2,04	2,02	2,21	2,12
Eindpunt	2,15	2,32	2,39	2,43
Verandering	0,11	0,30	0,18	0,31
Vershil		0,19		0,12
p-waarde		0,010		0,038
Gemiddeld % verandering	5,24	13,88	7,74	14,36
Vershil		8,65		6,62
p-waarde		< 0,001		0,007
MSWS-12-score (gem., sem)				
Baseline	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Gemiddelde verandering	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Vershil		2,83		3,65
p-waarde		0,084		0,021
LEMMT (gem., sem) (Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Baseline	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Gemiddelde verandering	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Vershil		0,08		0,05
p-waarde		0,003		0,106
Ashworth Score (een test voor spierspasticiteit)				
Baseline	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Gemiddelde verandering	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Vershil		0,10		0,10
p-waarde		0,021		0,015

Studie 218MS305

Studie 218MS305 werd uitgevoerd bij 636 patiënten met multipale sclerose en loopbeperking. De duur van de dubbelblinde behandeling was 24 weken met een follow-up 2 weken na afloop van de behandeling. Het primaire eindpunt was een verbetering in het loopvermogen, gemeten als het percentage patiënten dat over een periode van 24 weken een gemiddelde verbetering van ≥ 8 punten bereikte ten opzichte van de uitgangswaarde van de MSWS-12-score. In deze studie was er een statistisch significant behandelingsverschil, met een groter percentage van met fampridine behandelde patiënten die een verbetering in het loopvermogen vertoonden, ten opzichte van met placebo behandelde patiënten (relatief risico van 1,38 (95% BI: [1,06, 1,70])). Verbeteringen deden zich over het algemeen binnen 2 tot 4 weken na aanvang van de behandeling voor en verdwenen binnen 2 weken na het stoppen met de behandeling.

Met fampridine behandelde patiënten vertoonden ook een statistisch significante verbetering in de Timed Up and Go (TUG) test, een maat voor statisch en dynamisch evenwicht en fysieke mobiliteit. In dit secundaire eindpunt bereikte over een periode van 24 weken een groter percentage van met fampridine behandelde patiënten $\geq 15\%$ gemiddelde verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde van de TUG-snelheid, in vergelijking met placebo. Het verschil in de Berg Balance Scale (BBS; een maat voor statisch evenwicht) was niet statistisch significant.

Bovendien vertoonden patiënten die werden behandeld met fampridine een statistisch significante gemiddelde verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo in de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) fysieke score (LSM-verschil -3,31, $p < 0,001$).

Tabel 2: Studie 218MS305

Over een periode van 24 weken	Placebo N = 318*	Fampridine 10 mg BID N = 315*	Vershil (95% BI) p - waarde
Percentage patiënten met gemiddelde verbetering van ≥ 8 punten en opzichte van de uitgangswaarde van de MSWS-12-score	34%	43%	Risicoverschil: 10,4% (3% ; 17,8%) 0,006
MSWS-12-score Uitgangswaarde Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001
TUG Percentage patiënten met gemiddelde verbetering van $\geq 15\%$ in TUG-snelheid	35%	43%	Risicoverschil: 9,2% (0,9% ; 17,5%) 0,03
TUG Uitgangswaarde Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde (sec)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
MSIS-29 fysieke score Uitgangswaarde Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) <0,001

BBS-score			LSM: 0,41
Uitgangswaarde	40,2	40,6	(-0,13 ; 0,95)
Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde	1,34	1,75	0,141

*Intent-to-treat populatie = 633; LSM = kleinste-kwadraten-gemiddelde

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat fampridine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose met loopbeperking (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediende fampridine wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Fampridine heeft een nauwe therapeutische index. De absolute biologische beschikbaarheid van fampridine tabletten met verlengde afgifte is niet vastgesteld, maar de relatieve biologische beschikbaarheid (zoals vergeleken met een waterige oplossing voor oraal gebruik) is 95%. De fampridine tablet met verlengde afgifte heeft een vertraging in de absorptie van fampridine die wordt gemanifesteerd door een tragere stijging naar een lagere piekconcentratie, zonder enig effect op de mate van absorptie.

Als fampridine tabletten worden ingenomen met voedsel, is de vermindering in het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ($AUC_{0-\infty}$) van fampridine ongeveer 2-7% (10 mg dosis). De geringe vermindering in AUC zal naar verwachting geen vermindering veroorzaken in de therapeutische werkzaamheid. De C_{max} stijgt echter met 15-23%. Omdat er een duidelijk verband bestaat tussen de C_{max} en dosisgerelateerde bijwerkingen, wordt aanbevolen om fampridine zonder voedsel in te nemen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Fampridine is een in vet oplosbaar geneesmiddel dat de bloed-hersenbarrière gemakkelijk passeert. Fampridine is grotendeels ongebonden aan plasma-eiwitten (gebonden fractie varieerde tussen 3-7% in humaan plasma). Fampridine heeft een distributievolume van ongeveer 2,6 l/kg. Fampridine is geen substraat voor P-glycoproteïne.

Biotransformatie

Fampridine wordt bij de mens gemetaboliseerd door oxidatie aan 3-hydroxy-4-aminopyridine en verder geconjugeerd aan het 3-hydroxy-4-aminopyridinesulfaat. Er werd geen farmacologische activiteit gevonden voor de fampridinemetabolieten tegen geselecteerde kaliumkanalen *in vitro*.

De 3-hydroxylatie van fampridine naar 3-hydroxy-4-aminopyridine door humane levermicrosomen leek te worden gekatalyseerd door cytochroom-P450-2E1 (CYP2E1). Er was bewijs van directe remming van CYP2E1 door fampridine bij 30 μ M (ongeveer 12% remming) wat ongeveer 100 maal de gemiddelde fampridineconcentratie in plasma is, gemeten voor de tablet van 10 mg.

Behandeling van gekweekte humane hepatocyten met fampridine had weinig of geen effect op de inductie van de enzymactiviteit van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 en CYP3A4/5.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatieroute voor fampridine is renale excretie, met ongeveer 90% van de dosis teruggevonden in urine als parent drug binnen 24 uur. De renale klaring (CLR 370 ml/min) is aanzienlijk groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid als gevolg van gecombineerde glomerulaire filtratie en actieve excretie door het renale transporteiwit OCT2. Fecale excretie is verantwoordelijk voor minder dan 1% van de toegediende dosis.

Fampridine wordt gekenmerkt door lineaire (dosisproportionele) farmacokinetische eigenschappen met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De maximumplasmaconcentratie (C_{max}) en, in mindere mate, het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) stijgen evenredig met de dosis. Er is geen bewijs van klinisch relevante accumulatie van fampridine, genomen in de aanbevolen dosis, bij patiënten met een volledige nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis treedt accumulatie op naar gelang de mate van stoornis.

Speciale populaties

Ouderen

Fampridine wordt primair onveranderd uitgescheiden door de nieren en omdat bekend is dat de creatinineklaring met de leeftijd afneemt, wordt monitoring van de nierfunctie bij oudere patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische populatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar

Patiënten met verminderde nierfunctie

Fampridine wordt primair geëlimineerd door de nieren en daarom moet de nierfunctie worden gecontroleerd bij patiënten van wie de nierfunctie belemmerd zou kunnen zijn. Patiënten met lichte nierfunctiestoornis hebben naar verwachting ongeveer 1.7 tot 1.9 maal de fampridineconcentraties bereikt door patiënten met een normale nierfunctie. Fampridine mag niet worden toegediend aan patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Fampridine werd bestudeerd in toxiciteitsstudies met herhaalde orale doses bij verscheidene diersoorten.

Ongewenste reacties op oraal toegediend fampridine traden snel op, het vaakst binnen de eerste 2 uur na de dosering. De klinische verschijnselen die evident waren na hoge enkelvoudige doses of herhaalde lagere doses waren gelijk bij alle bestudeerde soorten en omvatten tremors, convulsies, ataxie, dyspneu, verwijde pupillen, prostratie, abnormale vocalisatie, versnelde ademhaling en speekselvloed. Abnormaal lopen en hyperexcitabiliteit werden ook waargenomen. Deze klinische verschijnselen waren niet onverwacht en vertegenwoordigen een versterkte farmacologie van fampridine. Bovendien werden bij ratten individuele gevallen waargenomen van fatale urinewegobstructies. De klinische relevantie van deze bevindingen moet nog worden opgehelderd, maar causaal verband met fampridinebehandeling kan niet worden uitgesloten.

Bij reproductietoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen werden verminderd gewicht en levensvatbaarheid waargenomen van foetussen en nakomelingen bij maternaal toxische doses. Er werd echter geen verhoogd risico op misvormingen of nadelige effecten op de vruchtbaarheid opgemerkt.

In een batterij van studies *in vitro* en *in vivo* vertoonde fampridine geen potentieel voor mutageniteit, clastogeniteit of carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromellose (E464)
Silica, colloïdaal watervrij (E5511)
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen à 28 x 1 of 56 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS VOOR BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fampridine Accord 10 mg tabletten met verlengde afgifte
fampridine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg fampridine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte
28 x 1 tablet met verlengde afgifte
56 x 1 tablet met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fampridine Accord

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fampridine Accord 10 mg tabletten met verlengde afgifte
fampridine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Neem elke 12 uur één tablet in

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fampridine Accord 10mg tabletten met verlengde afgifte fampridine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Fampridine Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fampridine Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Fampridine Accord is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om het lopen te verbeteren bij volwassenen (18 jaar en ouder) die moeilijk lopen als gevolg van multiple sclerose (MS). Bij multiple sclerose wordt de beschermende laag rond de zenuwen door ontstekingen vernietigd, wat leidt tot spierzwakte, spierstijfheid en problemen bij het lopen.

Fampridine Accord bevat de actieve stof fampridine die behoort tot een groep geneesmiddelen die kaliumkanaalblokkers genoemd worden. Deze middelen werken door kalium te stoppen die de zenuwcellen verlaat die zijn beschadigd door MS. Van dit geneesmiddel wordt gedacht dat het werkt door signalen normaler langs de zenuw omlaag te laten gaan, waardoor u beter kunt lopen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft last van **epileptische aanvallen of toevallen** of u heeft ooit een **epileptische aanval of toeval** (ook insult of convulsie genoemd) gehad.
- Uw arts of verpleegkundige heeft u verteld dat u matige of ernstige **nierproblemen** heeft.
- U gebruikt een geneesmiddel dat cimetidine heet.
- U **gebruikt een ander geneesmiddel dat fampridine bevat**. Dit kan uw risico op ernstige bijwerkingen verhogen.

Vertel het uw arts en gebruik Fampridine Accord niet als een van deze situaties op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u uw hartslag voelt (*hartkloppingen*)
- als u vatbaar bent voor infecties
- indien nodig moet u een loophulpmiddel gebruiken, zoals een stok
- omdat dit geneesmiddel ervoor kan zorgen dat u duizelig wordt of onvast op uw benen staat, heeft u mogelijk meer risico om te vallen
- als er bij u sprake is van factoren die het risico op toevallen (epileptische aanvallen) vergroten of als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw risico op toevallen vergroten
- als u door een arts is verteld dat u milde problemen met uw nieren heeft.

Vertel het uw arts voordat u Fampridine Accord inneemt als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Fampridine Accord niet aan kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

Ouderen

Voordat u met de behandeling begint en tijdens de behandeling kan uw arts controleren of uw nieren goed werken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Fampridine Accord nog **andere geneesmiddelen**, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

Neem Fampridine Accord niet in als u al andere geneesmiddelen gebruikt die fampridine bevatten.

Andere geneesmiddelen die invloed hebben op de nieren

Uw arts zal vooral voorzichtig zijn als fampridine tegelijkertijd wordt gegeven met een geneesmiddel dat van invloed kan zijn op hoe uw nieren geneesmiddelen, zoals carvedilol, propranolol of metformine, uitscheiden.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Fampridine Accord moet zonder voedsel worden ingenomen, op de lege maag.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Fampridine Accord wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Uw arts zal het voordeel voor u van behandeling met Fampridine Accord afwegen tegen het risico voor uw baby.

U mag geen borstvoeding geven in de periode waarin u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fampridine Accord kan een effect hebben op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines, het kan duizeligheid veroorzaken. Zorg dat u geen last hiervan ondervindt voordat u een voertuig gaat besturen of een machine gaat bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Fampridine Accord is alleen verkrijgbaar op recept en onder supervisie van artsen die ervaring hebben met de behandeling van MS.

Uw arts geeft u eerst een recept voor 2 tot 4 weken. Na 2 tot 4 weken wordt de behandeling opnieuw beoordeeld.

De gebruikelijke dosering is

's Ochtends **één** tablet en 's avonds **één** tablet (12 uur ertussen). Neem niet meer dan twee tabletten per dag. **Er moet 12 uur zitten** tussen elke tablet. Neem de tabletten niet vaker dan om de 12 uur.

Slik elke tablet in z'n geheel door, met een glas water. De tablet niet doorbreken, vermalen, oplossen, weken of kauwen. Dat kan uw risico op bijwerkingen vergroten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u te veel tabletten heeft ingenomen.

Neem het doosje met Fampridine Accord mee als u naar de arts gaat.

Bij een overdosis kunt u last krijgen van zweten, licht trillen (*tremor*), duizeligheid, verwardheid, geheugenverlies (*amnesie*) en toevallen (*epileptische aanval*). U kunt ook andere effecten ervaren die hier niet worden genoemd.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. U moet **altijd 12 uur laten** voorbijgaan na elke tablet.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een toeval heeft, stop dan met het innemen van Fampridine Accord en vertel het direct aan uw arts.

Als u één of meer van de volgende symptomen van allergie (*overgevoeligheid*) ondervindt: opgezwollen gezicht, mond, lippen, keel of tong, rood worden of jeuken van de huid, benauwdheid en ademhalingsproblemen, **stop dan met het innemen van Fampridine Accord en raadpleeg** onmiddellijk uw arts.

De bijwerkingen staan hieronder vermeld, naar frequentie:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen:

- Urineweginfectie

Vaak voorkomende bijwerkingen

Kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 personen:

- Zich onvast op de benen voelen
- Duizeligheid
- Draaierig gevoel (*vertigo*)
- Hoofdpijn
- Zich zwak en moe voelen
- Slaapproblemen
- Angst
- Licht trillen (*tremor*)
- Doof gevoel of tintelingen van de huid
- Keelpijn
- Verkoudheid (*nasofaryngitis*)
- Griep (*influenza*)
- Ademhalingsproblemen (kortademigheid)
- Misselijkheid
- Overgeven (*braken*)
- Constipatie
- Maagproblemen
- Rugpijn
- Hartkloppingen (*palpitaties*)

Soms optredende bijwerkingen

Kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 personen

- Toevallen (*epileptische aanvallen*)
- Allergische reactie (overgevoeligheid)
- Verergering van zenuwpijn in het gezicht (trigeminus neuralgie)
- Versnelde hartslag (*tachycardie*)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking achter EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof** in dit middel is fampridine.
- Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg fampridine.
- **De andere stoffen in dit middel** zijn:
- Tabletkern: hypromellose (E464), silica colloïdaal watervrij (E551), microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat E572);
- Filmomhulling: hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), macrogol (E1521)

Hoe ziet Fampridine Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte tot gebroken witte, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met schuin aflopende randen, met een afmeting van ongeveer 13,1 x 8,1 mm en de opdruk 'FH6' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Fampridine Accord 10 mg tabletten met verlengde afgifte worden geleverd in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen met 28 x 1 of 56 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.