

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 10 mg fampridin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Hvite til gråhvite, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skråkant og mål på omtrent 13,1 x 8,1 mm, merket med "FH6" på én side og ingenting på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fampridine Accord er indisert for bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter med multipel sklerose og problemer med å gå (EDSS 4–7).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Fampridine Accord er begrenset til forskriving og overvåking av leger med erfaring fra behandling av MS.

Dosering

Anbefalt dose er én 10 mg-tablett to ganger daglig med 12 timers mellomrom (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden). Fampridine Accord bør ikke administreres hyppigere eller med høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.4). Tablettene bør tas uten mat (se pkt. 5.2).

Oppstart og evaluering av Fampridine Accord-behandlingen

- Innledende forskriving bør begrenses til to til fire ukers behandling, da klinisk nytte vanligvis skal kunne ses innen to til fire uker etter behandlingsstart med Fampridine Accord.
- En vurdering av gangevne, f.eks. Timed 25 Foot Walk (T25FW) eller Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), anbefales for å evaluere forbedring innen to til fire uker. Dersom det ikke ses noen forbedring, bør Fampridine Accord seponeres.
- Fampridine Accord bør seponeres hvis pasienten ikke rapporterer noen nytte.

Ny vurdering av Fampridine Accord-behandlingen

Dersom det ses redusert gangevne bør legen vurdere å avbryte behandlingen for å revurdere nytten av Fampridine Accord (se ovenfor). Reevalueringen bør omfatte seponering av Fampridine Accord og en vurdering av gangevne. Fampridine Accord bør seponeres hvis pasientene ikke lenger oppnår noen nytte i forbindelse med gange.

Glemt dose

Det vanlige doseringsregimet skal alltid følges. En dobbel dose skal ikke tas som erstatning for en glemt dose.

Eldre

Nyrefunksjonen bør undersøkes hos eldre før oppstart av behandling med Fampridine Accord. Overvåking av nyrefunksjon for å oppdage eventuell nedsatt nyrefunksjon anbefales hos eldre (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Fampridine Accord er kontraindisert hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fampridin hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Fampridine Accord er til oral bruk.

Tabletten må svelges hel. Den må ikke deles, knuses, oppløses, suges eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor fampridin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med andre legemidler som inneholder fampridin (4-aminopyridin).

Pasienter som tidligere har hatt eller fortsatt har epileptiske anfall.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt).

Samtidig bruk av Fampridine Accord og legemidler som hemmer organisk kationtransportør 2 (OCT2), for eksempel cimetidin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anfallsrisiko

Behandling med fampridin øker risikoen for epileptiske anfall (se pkt. 4.8).

Fampridine Accord bør administreres med forsiktighet hvis det foreligger faktorer som kan senke anfallsterskelen.

Fampridine Accord bør seponeres hos pasienter som får et epileptisk anfall under behandlingen.

Nedsatt nyrefunksjon

Fampridin utskilles primært uforandret via nyrene. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har høyere plasmakonsentrasjoner, noe som er forbundet med økt bivirkningsgrad, særlig nevrologiske effekter. Undersøkelse av nyrefunksjonen før behandling og regelmessig overvåking under behandlingen anbefales hos alle pasienter (særlig hos eldre, som kan ha redusert nyrefunksjon). Kreatininclearance kan beregnes ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen.

Det må utvises forsiktighet når Fampridine Accord forskrives hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som bruker legemidler som er substrater for OCT2, for eksempel karvedilol, propranolol og metformin.

Overfølsomhetsreaksjoner

Etter markedsføring er det rapportert alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon). De fleste av disse tilfellene oppsto innen den første uken av behandlingen. Det bør rettes spesiell oppmerksomhet mot pasienter som tidligere har hatt allergiske reaksjoner. Dersom en anafylaktisk eller annen alvorlig allergisk reaksjon oppstår, bør Fampridine Accord seponeres og behandlingen ikke gjenopptas.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Fampridine Accord bør administreres med forsiktighet til pasienter med kardiovaskulære symptomer på arytmier og sinoatriell- eller atrioventrikulær ledningsforstyrrelse i hjertet (disse effektene ses ved overdosering). Det foreligger begrenset sikkerhetsinformasjon for disse pasientene.

Den økte insidensen av svimmelhet og balanseforstyrrelse som ses ved behandling med fampridin kan gi økt risiko for fall. Pasienter bør derfor bruke gåhjelpemidler etter behov.

I kliniske studier ble det sett lavt antall leukocytter hos 2,1 % av pasientene behandlet med fampridin mot 1,9 % av pasientene som fikk placebo. Infeksjoner ble sett i de kliniske studiene (se pkt. 4.8), og økt forekomst av infeksjoner og nedsatt immunrespons kan ikke utelukkes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig behandling med andre legemidler som inneholder fampridin (4-aminopyridin) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fampridin blir hovedsakelig utskilt via nyrene. Aktiv nyresekresjon utgjør rundt 60 % (se pkt. 5.2). OCT2 er transportøren som er ansvarlig for den aktive sekresjonen av fampridin. Samtidig bruk av fampridin og legemidler som hemmer OCT2, for eksempel cimetidin, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fampridin og legemidler som er substrater for OCT2, for eksempel karvedilol, propranolol og metformin (se pkt. 4.4).

Interferon: Fampridin er blitt administrert samtidig med interferon-beta, og det ble ikke observert farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner.

Baklofen: Fampridin er blitt administrert samtidig med baklofen, og det ble ikke observert farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av fampridin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Fampridine Accord under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om fampridin skilles ut i morsmelk hos mennesker eller dyr. Fampridine Accord anbefales ikke under amming.

Fertilitet

Det ble ikke observert effekter på fertiliteten i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fampridine Accord har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner fordi fampridin kan gi svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til fampridin er blitt evaluert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier, i åpne, langvarige studier, samt etter markedsføring.

Bivirkninger som er registrert er hovedsakelig nevrologiske og omfatter epileptiske anfall, insomni, angst, balanseforstyrrelser, svimmelhet, parestesi, tremor, hodepine og asteni. Dette er i overensstemmelse med fampridins farmakologiske aktivitet. Den høyeste insidensen av bivirkninger som ble registrert i placebokontrollerte studier med pasienter med multippel sklerose som fikk fampridin i anbefalt dose, var urinveisinfeksjon (hos ca. 12 % av pasientene).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er angitt nedenfor etter organklasse og absolutt hyppighet. Hyppighet defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA SOC	Bivirkning	Hyppighetskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon ¹	Svært vanlige
	Influensa ¹	Vanlige
	Nasofaryngitt ¹	Vanlige
	Virusinfeksjon ¹	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Mindre vanlige
	Angioødem	Mindre vanlige
	Overfølsomhet	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Insomni	Vanlige
	Angst	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlige
	Hodepine	Vanlige
	Balanseforstyrrelse	Vanlige
	Vertigo	Vanlige
	Parestesi	Vanlige
	Tremor	Vanlige
	Epileptisk anfall ²	Mindre vanlige
	Trigeminusnevralgi ³	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Vanlige
	Takykardi	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon ⁴	Mindre vanlige

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Faryngolaryngeal smerte	Vanlige Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Obstipasjon Dyspepsi	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Urtikaria	Mindre vanlige Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni Ubehag i brystet ²	Vanlige Mindre vanlige

¹ Se pkt. 4.4

² Se pkt. 4.3 og 4.4

³ Omfatter både *de novo*-symptomer og forverring av eksisterende trigeminusneuralgi

⁴ Disse symptomene ble observert i forbindelse med overfølsomhet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Etter markedsføring er det rapportert alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi) som har oppstått i forbindelse med én eller flere av følgende reaksjoner: dyspné, ubehag i brystet, hypotensjon, angioødem, utslett og urtikaria. For ytterligere informasjon om overfølsomhetsreaksjoner, se pkt. 4.3 og 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Akutte symptomer på overdosering med fampridin var i overensstemmelse med stimulering av sentralnervesystemet og omfattet forvirring, skjjelving, diaforese, epileptisk anfall og amnesi.

Bivirkninger i sentralnervesystemet ved høye doser av 4-aminopyridin omfatter svimmelhet, forvirring, epileptisk anfall, vedvarende epileptisk aktivitet, ufrivillig og koreoatetoide bevegelser. Andre bivirkninger ved høye doser omfatter tilfeller av hjertearytmier (for eksempel supraventrikulær takykardi og bradykardi) og ventrikulær takykardi som følge av potensiell QT-forlengelse. Det har også vært rapportert hypertensjon.

Behandling

Pasienter som tar overdose bør gis støttende behandling. Gjentatte epileptiske anfall bør behandles med benzodiazepin, fenytoin eller annen egnet behandling mot akutte anfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX07.

Farmakodynamiske effekter

Fampridin er en kaliumkanalblokker. Ved å blokkere kaliumkanaler reduserer fampridin lekkasjen av ioner gjennom disse kanalene og forlenger dermed repolariseringen for på den måten å forsterke dannelsen av aksjonspotensialet i demyeliniserte aksoner og nevrologisk funksjon. Ved å forsterke dannelsen av aksjonspotensialet antas det at flere impulser kan ledes gjennom sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er utført tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte bekreftende fase III-studier (MS-F203, MS-F204 og 218MS305). Andelen av respondere var uavhengig av samtidig immunmodulerende behandling (inkludert interferoner, glatirameracetat, fingolimod og natalizumab). Fampridindosen var 10 mg to ganger daglig.

Studie MS-F203 og MS-F204

Det primære endepunktet i studie MS-F203 og MS-F204 var responsraten for ganghastighet målt ved bruk av Timed 25-foot Walk (T25FW). En responder ble definert som en pasient som konsekvent hadde en raskere ganghastighet ved minst tre konsultasjoner av fire mulige i løpet av den dobbeltblinde perioden sammenlignet med høyeste verdi blant fem konsultasjoner uten behandling.

Det var en signifikant høyere andel respondere blant pasientene som fikk behandling med fampridin enn blant dem som fikk placebo (MS-F203: 34,8 % mot 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % mot 9,3 %, $p < 0,001$).

Pasienter som responderte på fampridin, økte sin ganghastighet med gjennomsnittlig 26,3 % mot 5,3 % for placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) og 25,3 % mot 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Forbedringen viste seg raskt (i løpet av uker) etter oppstart med fampridin.

Statistisk og klinisk betydningsfulle forbedringer i gangfunksjonen ble observert, målt ved bruk av 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.

Tabell 1: Studie MS-F203 og MS-F204

STUDIE	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg 2 ganger daglig	Placebo	Fampridin 10 mg 2 ganger daglig
Ant. forsøkspersoner	72	224	118	119
Konsekvent forbedring	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Forskjell KI _{95%} p-verdi		26,5 % 17,6 %, 35,4 % <0,001		33,5 % 23,2 %, 43,9 % <0,001
≥20 % forbedring	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Forskjell		20,6 %		19,2 %
KI _{95%} p-verdi		11,1 %, 30,1 % <0,001		8,5 %, 29,9 % <0,001
Ganghastighet Fot/sekund	Fot per sekund	Fot per sekund	Fot per sekund	Fot per sekund
Baseline	2,04	2,02	2,21	2,12
Endepunkt	2,15	2,32	2,39	2,43
Endring	0,11	0,30	0,18	0,31
Forskjell p-verdi	0,19 0,010		0,12 0,038	
Gj.sn. %-endring	5,24	13,88	7,74	14,36
Forskjell p-verdi	8,65 < 0,001		6,62 0,007	
MSWS-12-score (gj.sn., sem)				
Baseline	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Gj.sn. endring	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Forskjell p-verdi	2,83 0,084		3,65 0,021	
LEMMT (gj.sn., sem) (Underekstremitet, manuell muskeltest)				
Baseline	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Gj.sn. endring	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Forskjell p-verdi	0,08 0,003		0,05 0,106	
Ashworth Score (En test av muskel- spastisitet)				
Baseline	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Gj.sn. endring	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Forskjell p-verdi	0,10 0,021		0,10 0,015	

Studie 218MS305

Studie 218MS305 ble gjennomført med 636 forsøkspersoner med multipel sklerose og gangproblemer. Varigheten av dobbeltblind behandling var 24 uker med en 2 ukers oppfølging etter

behandling. Det primære endepunktet var forbedring av gangevne, målt som andelen av pasienter som oppnådde en gjennomsnittlig forbedring i MSWS-12-score på ≥ 8 poeng fra baseline i 24 uker. I denne studien var det en statistisk signifikant behandlingsforskjell, der en større andel av fampridin-behandlede pasienter hadde en forbedring i gangevne, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (relativ risiko på 1,38 (95 % KI: (1,06, 1,70))). Forbedring oppsto vanligvis innen 2 til 4 uker etter behandlingsstart, og opphørte innen 2 uker etter seponering av behandlingen.

Pasienter som fikk behandling med fampridin hadde også en statistisk signifikant forbedring i Timed Up and Go (TUG)-test, et mål for statisk og dynamisk balanse og fysisk mobilitet. For dette sekundære endepunktet oppnådde en større andel av fampridin-behandlede pasienter ≥ 15 % gjennomsnittlig forbedring fra TUG-hastighet ved baseline i en 24 ukers periode, sammenlignet med placebo. Forskjellen i Berg Balance Scale (BBS, et mål for statisk balanse) var ikke statistisk signifikant.

I tillegg viste pasienter behandlet med fampridin en statistisk signifikant gjennomsnittlig forbedring i fysisk score på Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) fra baseline sammenlignet placebo (LSM-forskjell -3,31, $p < 0,001$).

Tabell 2: Studie 218MS305

I 24 uker	Placebo N = 318*	Fampridin 10 mg to ganger daglig N = 315*	Forskjell (95 % KI) p-verdi
Andel av pasienter med gjennomsnittlig forbedring på ≥ 8 poeng fra baseline MSWS-12-score	34 %	43 %	Risikoforskjell: 10,4 % (3 %, 17,8 %) 0,006
MSWS-12-score Baseline Forbedring fra baseline	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22, -2,06) <0,001
TUG Andel av pasienter med gjennomsnittlig forbedring på ≥ 15 % i TUG-hastighet	35 %	43 %	Risikoforskjell: 9,2% (0,9%, 17,5%) 0,03
TUG Baseline Forbedring fra baseline (sek)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
MSIS-29 fysisk score Baseline Forbedring fra baseline	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13, -1,50) <0,001
BBS-score Baseline Forbedring fra baseline	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13, 0,95) 0,141

*Intent to treat-populasjon = 633. LSM = Least square mean (gjennomsnitt beregnet ved bruk av minste kvadraters metode)

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet som inneholder fampridin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av multippel sklerose med gangproblemer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert fampridin blir raskt og fullstendig absorbert fra mage-/tarmkanalen. Fampridin har en smal terapeutisk indeks. Absolutt biotilgjengelighet for fampridin depottabletter er ikke fastslått, men relativ biotilgjengelighet (sammenlignet med vandig mikstur) er 95 %. Fampridin depottablett gir forsinket absorpsjon av fampridin, manifestert ved lengre tid til en lavere toppkonsentrasjon, uten innvirkning på absorpsjonsgraden.

Når fampridintabletter tas med mat, er reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven ($AUC_{0-\infty}$) for fampridin ca. 2-7 % (dose på 10 mg). Den lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. C_{max} øker imidlertid med 15-23 %. Siden det er en klar sammenheng mellom C_{max} og doserelaterte bivirkninger, anbefales det å ta fampridin uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Fampridin er et lipidløselig legemiddel som raskt krysser blod-hjernebarrieren. Fampridin er overveiende ubundet til plasmaproteiner (bundet andel varierte i området 3-7 % i humant plasma). Fampridin har et distribusjonsvolum på ca. 2,6 liter/kg. Fampridin er ikke et substrat for P-glykoprotein.

Biotransformasjon

Fampridin metaboliseres hos mennesker ved oksidasjon til 3-hydroksy-4-aminopyridin og konjugeres videre til 3-hydroksy-4-aminopyridinsulfat. Det ble ikke funnet noen farmakologisk aktivitet for fampridinmetabolittene mot utvalgte kaliumkanaler *in vitro*.

3-hydroksyleringen av fampridin til 3-hydroksy-4-aminopyridin av humane levermikrosomer viste seg å bli katalysert av cytokrom P450 2E1 (CYP2E1).

Det var holdepunkter for at fampridin direkte hemmet CYP2E1 ved 30 μ M (ca. 12 % hemming), noe som er ca. 100 ganger mer enn gjennomsnittlig fampridinkonsentrasjon i plasma for 10 mg-tabletten.

Behandling av dyrkede humane hepatocytter med fampridin hadde liten eller ingen effekt på induksjonen av aktiviteten til enzymene CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A4/5.

Eliminasjon

Den viktigste eliminasjonsveien for fampridin er utskillelse via nyrene, og ca. 90 % av dosen gjenfinnes som opprinnelig legemiddel i urin i løpet av 24 timer. Nyreclearance (CLR 370 ml/minutt) er betraktelig høyere enn glomerulær filtrasjonshastighet på grunn av kombinert glomerulær filtrasjon og aktiv utskillelse av renal OCT2-transportør. Utskillelse i feces utgjør mindre enn 1 % av administrert dose.

Fampridin karakteriseres ved lineær (doseproporsjonal) farmakokinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 6 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven (AUC) øker proporsjonalt med dosen. Det er ingen holdepunkter for klinisk relevant akkumulering av fampridin ved anbefalt dosering hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skjer akkumulering i forhold til graden av svekkelse.

Spesielle populasjoner

Eldre

Fampridin blir primært utskilt uendret via nyrene, og ettersom kreatininclearance reduseres med alderen anbefales overvåkning av nyrefunksjonen hos eldre (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det foreligger ingen data.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Fampridin elimineres primært via nyrene som uendret legemiddel, og nyrefunksjonen bør derfor undersøkes hos pasienter som kan ha svekket nyrefunksjon. Pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon kan forventes å få ca. 1,7 til 1,9 ganger høyere fampridinkonsentrasjoner enn det som oppnås hos pasienter med normal nyrefunksjon. Fampridine Accord må ikke administreres til pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fampridin ble undersøkt i toksisitetstudier med gjentatt oral dosering hos flere dyrearter.

Bivirkninger av oralt administrert fampridin viste seg raskt etter administrering, oftest i løpet av de første to timene etter doseinntak. Kliniske tegn som ble registrert etter høye enkeltdoser eller gjentatte, lavere doser var de samme hos alle artene som ble studert og omfattet tremor, kramper, ataksi, dyspné, utvidede pupiller, utmattelse, unormal vokalisering, økt respirasjon og økt spyttutskillelse. Unormal gange og hypereksitabilitet ble også observert. Disse kliniske tegnene var ikke uventede og representerer forsterket farmakologisk effekt av fampridin. I tillegg ble enkelttilfeller av fatale urinveisobstruksjoner observert hos rotter. Det gjenstår å klarlegge den kliniske relevansen av disse funnene, men en årsakssammenheng med fampridinbehandling kan ikke utelukkes.

I reproduksjonstoksitetstudier med rotter og kaniner ble redusert vekt og levedyktighet blant fostre og avkom observert ved maternalt toksiske doser. Det ble imidlertid ikke registrert økt risiko for misdannelser eller redusert fertilitet.

I en rekke *in vitro*- og *in vivo*-studier viste ikke fampridin noe mutagent, klastogent eller karsinogent potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Hypromellose (E464)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte aluminium-aluminium-endoseblisterpakninger som inneholder 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1477/001

EU/1/20/1477/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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, Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter
fampridin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tablett inneholder 10 mg fampridin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depottabletter
28 x 1 depottablett
56 x 1 depottablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fampridine Accord

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter
fampridin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

La det gå 12 timer mellom hver tablett.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Fampridine Accord 10 mg depottabletter fampridin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fampridine Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fampridine Accord
3. Hvordan du bruker Fampridine Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fampridine Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Fampridine Accord er og hva det brukes mot

Fampridine Accord er et legemiddel som brukes til å forbedre gange hos voksne (18 år og over) med gangproblemer forbundet med multippel sklerose (MS). Ved multippel sklerose ødelegger betennelse det beskyttende laget rundt nervene, noe som fører til muskelsvekkelse, muskelstivhet og problemer med å gå.

Fampridine Accord inneholder virkestoffet fampridin, som tilhører en gruppe legemidler som kalles kaliumkanalblokkere. De virker ved å hindre kalium i å forlate nervecellene som er skadet av MS. Dette legemidlet antas å virke ved å la signaler passere langs nervene på en mer normal måte, slik at det blir lettere å gå.

2. Hva du må vite før du bruker Fampridine Accord

Bruk ikke Fampridine Accord

- dersom du er **allergisk** overfor fampridin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har eller noen gang har hatt **epileptisk anfall** (også kalt epilepsi eller krampeanfall)
- dersom lege eller sykepleier har fortalt deg at du har moderat eller alvorlig nedsatt **nyrefunksjon**
- dersom du tar et legemiddel som heter cimetidin
- dersom du **braker andre legemidler som inneholder fampridin**. Dette kan øke risikoen for å få alvorlige bivirkninger

Si fra til legen og ikke ta Fampridine Accord hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Fampridine Accord:

- dersom du blir veldig oppmerksom på hjerteslagene dine (hjertebank)
- dersom du har lett for å få infeksjoner
- du bør bruke et gånghjelpemiddel, for eksempel stokk, ved behov

- dette legemidlet kan gjøre deg svimmel eller ustø og dermed føre til økt risiko for fall
- dersom du har noen faktorer eller bruker legemidler som påvirker risikoen for epileptisk anfall.
- dersom en lege har fortalt deg at du har lett nedsatt nyrefunksjon.

Si fra til legen før du tar Fampridine Accord hvis noe av dette gjelder deg.

Barn og ungdom

Ikke gi Fampridine Accord til barn eller ungdom under 18 år.

Eldre

Før du begynner behandlingen og under behandlingen vil kanskje legen undersøke at nyrene dine fungerer normalt.

Andre legemidler og Fampridine Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke **andre legemidler**.

Bruk ikke Fampridine Accord hvis du bruker andre legemidler som inneholder fampridin.

Andre legemidler som påvirker nyrene

Legen din vil være særlig forsiktig hvis fampridin gis samtidig med andre legemidler som kan påvirke hvordan nyrene skiller ut legemidler, for eksempel karvedilol, propranolol og metformin.

Inntak av Fampridine Accord sammen med mat og drikke

Fampridine Accord bør tas uten mat, på tom mage.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet **dersom du er gravid** eller planlegger å bli gravid.

Fampridine Accord anbefales ikke under graviditet.

Legen din vil veie nytten du har av Fampridine Accord-behandlingen opp mot risikoen for fosteret.

Du bør ikke amme mens du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Fampridine Accord kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner siden det kan medføre svimmelhet. Du må være sikker på at du ikke er påvirket før du kjører bil eller bruker maskiner.

3. Hvordan du bruker Fampridine Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Fampridine Accord er bare tilgjengelig på resept, og skal gis under overvåking av lege med erfaring fra behandling av MS.

Legen din vil først gi deg en resept for 2 til 4 uker. Etter 2 til 4 uker blir behandlingen vurdert på nytt.

Den anbefalte dosen er

Én tablett om morgenen og **én** tablett om kvelden (12 timers mellomrom). Du må ikke ta mer enn to tabletter om dagen. **Du må la det gå 12 timer** mellom hver tablett. Du må ikke ta tablettene oftere enn hver 12. time.

Svelg hver tablett hel, med vann. Du må ikke dele, knuse, løse opp, suge eller tygge tablettene. Dette kan øke risikoen for å få bivirkninger.

Dersom du tar for mye av Fampridine Accord

Kontakt legen umiddelbart hvis du tar for mange tabletter.

Ta med deg Fampridine Accord-esken hvis du oppsøker legen.

Ved overdose kan du oppleve svetting, lett skjelving (*tremor*), svimmelhet, forvirring, hukommelsestap og epileptiske anfall. Du kan også få andre bivirkninger som ikke står her.

Dersom du har glemt å ta Fampridine Accord

Dersom du har glemt å ta en tablett, skal du ikke ta to tabletter som erstatning for en glemt dose. Du må **alltid la det gå 12 timer** mellom hver tablett.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du får et epileptisk anfall skal du slutte å bruke Fampridine Accord og si fra til legen umiddelbart.

Du skal slutte å ta Fampridine Accord og **opsøke** lege umiddelbart hvis du opplever ett eller flere av følgende symptomer på allergi (overfølsomhet): hevelser i ansikt, munn, lepper, svelg eller tunge, rødhet eller kløe i huden, tetthet i brystet og pusteproblemer.

Bivirkninger er oppført nedenfor etter hyppighet:

Svært vanlige bivirkninger

Kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer:

- Urinveisinfeksjon

Vanlige bivirkninger

Kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:

- Følelse av å være ustø
- Svimmelhet
- Følelse av at omgivelsene snurrer rundt (*vertigo*)
- Hodepine
- Kraftløshet og tretthet
- Søvnproblemer
- Angst
- Lett skjelving (*tremor*)
- Nummenhet eller prikking i huden
- Sår hals
- Forkjølelse (*nasofaryngitt*)
- Influensa
- Pusteproblemer (*kortpustethet*)

- Kvalme
- Brekninger (*oppkast*)
- Forstoppelse
- Urolig mage
- Ryggsmerte
- Hjerteslag som du legger merke til (*hjerterbank*)

Mindre vanlige bivirkninger

Kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer:

- Epileptiske anfall
- Allergisk reaksjon (*overfølsomhet*)
- Nye eller forverrede nervesmerter i ansiktet (*trigeminusnevralgi*)
- Raske hjerteslag (*takykardi*)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Fampridine Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fampridine Accord

- **Virkestoff** er fampridin.
 - Hver depottablett inneholder 10 mg fampridin
- **Andre innholdsstoffer** er:
 - Tablettkjerne: hypromellose (E464), vannfri kolloidal silika (E551), mikrokrystallinsk cellulose (E460), magnesiumstearat (E572)
 - Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol (E1521)

Hvordan Fampridine Accord ser ut og innholdet i pakningen

Hvite til gråhvite, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skråkant og mål på omtrent 13,1 x 8,1 mm, merket med "FH6" på én side og ingenting på den andre.

Fampridine Accord 10 mg depottabletter er pakket inn i perforerte endoseblisterpakninger som inneholder 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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, Spania

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.