

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fampridin Accord 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg fampridina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bele do belkaste ovalne bikonveksne filmsko obložene tablete z zaobljenim robom, z dimenzijami približno 13,1 x 8,1 mm, vtisnjeno oznako »FH6« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fampridin Accord je indicirano za izboljšanje hoje pri odraslih bolnikih z multiplo sklerozo z nezmožnostjo hoje (EDSS 4–7).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Fampridin Accord, ki se izdaja na zdravniški recept, mora nadzirati zdravnik z izkušnjami v obvladovanju MS.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 10 mg tableta dvakrat dnevno, ki jo je treba vzeti z 12-urnim razmikom (ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer). Zdravila Fampridin Accord se ne sme dajati pogosteje ali v višjih odmerkih od priporočenih (glejte poglavje 4.4). Tablete se morajo jemati brez hrane (glejte poglavje 5.2).

Začetek zdravljenja z zdravilom Fampridin Accord in ovrednotenje

- Na začetku je treba zdravljenje omejiti na dva do štiri tedne, saj se klinične koristi praviloma pokažejo v roku dveh do štirih tednov po uvedbi zdravila Fampridin Accord.
- Izboljšanje ocene sposobnosti hoje z npr. časovno omejeno hojo na 25 čevljev (= 7,62 m) (T25FW – Timed 25 Foot Walk) ali 12-stopenjsko lestvico hoje za multiplo sklerozo (MSWS-12 - Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale), je priporočljivo ovrednotiti po dveh do štirih tednih. Če ni opaznega izboljšanja, je treba uporabo zdravila Fampridin Accord prekiniti.
- Uporabo zdravila Fampridin Accord je treba prekiniti pri bolnikih, ki ne poročajo o napredku.

Ponovno ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Fampridin Accord

Če zdravnik opazi zmanjšanje sposobnosti hoje, mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja in ponovnem ovrednotenju koristi zdravljenja z zdravilom Fampridin Accord (glejte zgoraj). Ponovno ovrednotenje mora zajemati prenehanje jemanja zdravila Fampridin Accord in izvedbo ocene sposobnosti hoje. Jemanje zdravila Fampridin Accord je treba prekiniti pri bolnikih, kjer ni opaznih izboljšav pri hoji.

Izpuščeni odmerek

Vedno je treba upoštevati običajni režim odmerjanja. Če bolnik odmerek izpusti, ne sme uporabiti dvojnega.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Fampridin Accord je treba pri starejših preveriti delovanje ledvic. Pri starejših se priporoča nadziranje delovanja ledvic, da se odkrije morebitna okvara ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Zdravilo Fampridin Accord je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti fampridina pri otrocih, starih med 0 in 18 let, niso ugotavljali. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Fampridin Accord se jemlje peroralno.

Tablete je treba pogoltniti cele. Ne smejo se deliti, drobiti, topiti, sesati ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na fampridin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo fampridin (4-aminopiridin).

Bolniki z anamnezo ali obstoječimi epileptičnimi napadi.

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min).

Sočasna uporaba zdravila Fampridin Accord z zdravili, ki zavirajo organske kationske prenašalce 2 (OCT2 – Organic Cation Transporter 2), na primer cimetidin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje epileptičnih napadov

Zdravljenje s fampridinom povečuje tveganje epileptičnih napadov (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Fampridin Accord je treba dajati previdno v prisotnosti vsakršnih dejavnikov, ki bi lahko znižali prag epileptičnih napadov.

Uporabo zdravila Fampridin Accord je treba prekiniti pri bolnikih, ki med zdravljenjem doživijo epileptični napad.

Okvara ledvic

Fampridin se primarno izloča nespremenjeno skozi ledvice. Bolniki z okvaro ledvic imajo višje koncentracije v plazmi, kar je povezano s povečanjem neželenih učinkov, zlasti nevroloških učinkov.

Pri vseh bolnikih (zlasti pri starejših, pri katerih je delovanje ledvic lahko zmanjšano), se priporoča ugotavljanje delovanja ledvic pred zdravljenjem in redno nadziranje med zdravljenjem. Očistek kreatinina se lahko oceni s formulo Cockroft-Gault.

Pozornost je potrebna, če se zdravilo Fampridin Accord predpiše bolnikom z blago okvaro ledvic ali bolnikom, ki sočasno jemljejo zdravila, ki so substrati OCT2, na primer karvedilol, propranolol in metformin.

Preobčutljivostne reakcije

Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo), pri čemer se je večina primerov zgodila v prvem tednu zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z alergijskimi reakcijami v anamnezi. Če se pojavi anafilaktična ali druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Fampridin Accord prekiniti in z njo ne nadaljevati.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Fampridin Accord je treba dajati previdno bolnikom s kardiovaskularnimi simptomi motenj ritma in sinoatrijskega ali atrioventrikularnega prevajanja (ti učinki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju). Informacij o varnosti za te bolnike je malo.

Pri zdravljenju s fampridinom so opazili večjo incidenco omotice in motenj ravnotežja, kar lahko povzroči povečano tveganje za padec. Bolniki naj zato uporabljajo pripomočke za hojo.

V kliničnih študijah so ugotovili zmanjšano število belih krvničk pri 2,1 % bolnikov, zdravljenih s fampridinom, in pri 1,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8) so bile opažene infekcije. Zvečane pogostnosti infekcij in okvare imunskega odziva ne moremo izključiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki vsebujejo fampridin (4-aminopiridin), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Fampridin se pretežno izloča skozi ledvice z aktivnim ledvičnim izločanjem, ki znaša približno 60 % (glejte poglavje 5.2). OCT2 je prenašalec, odgovoren za aktivno izločanje fampridina. Zato je sočasna uporaba fampridina z zdravili, ki so zaviralci OCT2, na primer cimetidin, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), medtem ko je pri sočasni uporabi fampridina z zdravili, ki so substrati OCT2, kot so na primer karvedilol, propranolol in metformin, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Interferon: fampridin so dajali sočasno z interferonom beta, pri čemer niso opazili farmakokinetičnih interakcij med zdravili.

Baklofen: fampridin so dajali sočasno z baklofenom, pri čemer niso opazili farmakokinetičnih interakcij med zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi fampridina pri nosečnicah so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se uporaba zdravila Fampridin Accord ne priporoča med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se fampridin izloča v materino mleko pri človeku ali pri živali. Jemanje zdravila Fampridin Accord med dojenjem ni priporočljivo.

Plodnost

V študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fampridin Accord ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ker lahko fampridin povzroči omotico.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost fampridina so ocenili v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah, v odprtih dolgoročnih študijah in po začetku trženja.

Večina opredeljenih neželenih učinkov je bilo nevroloških in vključujejo epileptične napade, insomnijo, tesnobo, motnje ravnotežja, omotico, parestezijo, tremor, glavobol in astenijo. To je v skladu s farmakološko aktivnostjo fampridina. O največji incidenci neželenih učinkov, opredeljenih v s placebom nadzorovanih preskušanjih, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s priporočenim odmerkom fampridina, so poročali pri okužbah sečil (pri približno 12 % bolnikov).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	infekcija sečnega trakta ¹ gripa ¹ nazofaringitis ¹ virusna infekcija ¹	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti
Bolezni imunskega sistema	anafilaksa angioedem preobčutljivost	občasni občasni občasni
Psihiatrične motnje	insomnija tesnoba	pogosti pogosti

Bolezni živčevja	omotica glavobol motnje ravnotežja vrtoglavica parestezija tremor epileptični napad ² nevralgija trigeminalnega živca ³	pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni
Srčne bolezni	palpitacije tahikardija	pogosti občasni
Žilne bolezni	hipotenzija ⁴	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja faringolaringealna bolečina	pogosti pogosti
Bolezni prebavil	navzea bruhanje obstipacija dispepsija	pogosti pogosti pogosti pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj urtikarija	občasni občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija bolečina v prsnem košu ²	pogosti občasni

¹Glejte poglavje 4.4.

²Glejte poglavji 4.3 in 4.

³Vključuje nove simptome in poslabšanja obstoječe nevralgije trigeminalnega živca

⁴Te simptome so opazili v sklopu preobčutljivosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilakso), ki so se izrazile z enim ali več od naslednjega: dispneja, nelagodje v prsih, hipotenzija, angioedem, izpuščaj in urtikarija. Za več informacij o preobčutljivostnih reakcijah glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Akutni simptomi prevelikega odmerjanja fampridina so v skladu z vzburjenjem osrednjega živčnega sistema in vključujejo zmedenost, drhtenje, diaforezo, epileptične napade in amnezijo.

Neželeni učinki na osrednji živčni sistem pri velikih odmerkih 4-aminopiridina vključujejo omotico, zmedenost, epileptične napade, status epilepticus, nehotne in horeoatetotične zgbike. Drugi neželeni učinki pri visokih odmerkih vključujejo primere srčnih aritmij (na primer, supraventrikularna

tahikardija in bradikardija) in ventrikularna tahikardija kot posledica možnega podaljšanja QT. Obstajajo tudi poročila o hipertenziji.

Obvladovanje

Bolnike, ki prejmejo preveliki odmerek, je treba oskrbeti s podporno nego. Ponavljajoča se aktivnost epileptičnih napadov se zdravi z benzodiazepinom, fenitoinom ali drugim ustreznim akutnim zdravljenjem proti epileptičnim napadom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX07.

Farmakodinamični učinki

Fampridin je zaviralec kalijevih kanalčkov. Z zaviranjem kalijevih kanalčkov fampridin zmanjša pretok ionov skozi te kanalčke, kar podaljša repolarizacijo in s tem poveča nastajanje akcijskega potenciala demieliniziranih aksonov in nevroloških funkcij. Domneva se, da se lahko s povečanim nastajanjem akcijskega potenciala v osrednji živčni sistem prevede več impulzov.

Klinična učinkovitost in varnost

V fazi III kliničnega preizkušanja zdravila so opravili tri randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane potrditvene študije (MS-F203, MS-F204 in 218MS305). Delež bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje, je bil neodvisen od sočasnega imunomodulacijskega zdravljenja (ki je vključevalo interferone, glatiramer acetat, fingolimod in natalizumab). Odmerek fampridina je bil 10 mg dvakrat na dan.

Študiji MS-F203 in MS-F204

Primarna končna točka v študijah MS-F203 in MS-F204 je bila stopnja odziva v hitrosti hoje, izmerjena s časovno omejeno hojo na 25 čevljev (= 7,62 m) (T25FW – Timed 25 Foot Walk). Odzivna oseba je bila opredeljena kot bolnik, ki je konsistentno hodil hitreje vsaj v treh od možnih štirih obiskih v dvojno slepem obdobju preskušanja v primerjavi z največjo hitrostjo, doseženo med petimi obiski, ki niso sodili v obdobje zdravljenja.

Delež odziva je bil značilno višji pri bolnikih, zdravljenih s fampridinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (MS-F203: 34,8 % v primerjavi z 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % v primerjavi z 9,3 %, $p < 0,001$).

Bolniki, ki so se odzivali na fampridin, so v povprečju povečali hitrost svoje hoje za 26,3 % v primerjavi s 5,3 % pri bolnikih na placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) in 25,3 % v primerjavi s 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Izboljšanje se je pojavilo hitro (v nekaj tednih) po začetku jemanja fampridina.

Opazili so statistično in klinično pomembna izboljšanja v hoji, merjeno z 12-stopenjsko lestvico hoje za multiplo sklerozo.

Preglednica 1: Študiji MS-F203 in MS-F204

ŠTUDIJA*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg dvakrat na dan	Placebo	Fampridin 10 mg dvakrat na dan
Število oseb (n)	72	224	118	119
Konsistentno izboljšanje	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Razlika 95-% IZ vrednost p		26,5 % 17,6 %; 35,4 % < 0,001		33,5 % 23,2 %; 43,9 % < 0,001
≥20 % izboljšanje	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Razlika		20,6 %		19,2 %
95-% IZ vrednost p		11,1 %; 30,1 % <0,001		8,5 %; 29,9 % <0,001
Hitrost hoje čevljev/sek	Čevljev/sekundo	Čevljev/sekundo	Čevljev/sekundo	Čevljev/sekundo
Izhodišče	2,04	2,02	2,21	2,12
Končna točka	2,15	2,32	2,39	2,43
Sprememba	0,11	0,30	0,18	0,31
Razlika vrednost p		0,19 0,010		0,12 0,038
Povprečna sprememba	5,24	13,88	7,74	14,36
Razlika vrednost p		8,65 < 0,001		6,62 0,007
Rezultat MSWS-12 (povprečje, SNP)				
Izhodišče	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Povprečna sprememba	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Razlika vrednost p		2,83 0,084		3,65 0,021
LEMMT (povprečje, SNP) (Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Izhodišče	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Povprečna sprememba	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Razlika vrednost p		0,08 0,003		0,05 0,106
Lestvica Ashworth (preizkus spastičnosti mišic)				
Izhodišče	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Povprečna sprememba	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Razlika vrednost p		0,10 0,021		0,10 0,015

Študija 218MS305

Študijo 218MS305 so opravili pri 636 bolnikih z multiplo sklerozo in nezmožnostjo hoje. Dvojno slepo zdravljenje je trajalo 24 tednov z 2-tedenskim spremljanjem po zdravljenju. Primarni cilj študije je bil izboljšanje zmožnosti hoje, merjen kot delež bolnikov, ki so dosegli povprečno izboljšanje za ≥ 8 točk od izhodišča na lestvici MSWS-12 v 24 tednih. V tej študiji je bila statistično značilna razlika v zdravljenju. Večji delež bolnikov, ki so bili zdravljeni s fampridinom, je pokazal izboljšanje zmožnosti hoje v primerjavi s kontrolnimi bolniki, ki so prejeli placebo (relativno tveganje 1,38 (95-% IZ: [1,06, 1,70])). Izboljšanje se je na splošno pokazalo v 2 do 4 tednih po uvedbi zdravljenja in izzvenelo v 2 tednih po prenehanju zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s fampridinom, se je pokazalo tudi statistično značilno izboljšanje pri časovno merjenem testu, imenovanem »vstani in pojdi« (Timed Up and Go - TUG), ki je merilo za statično in dinamično ravnotežje in fizično gibljivost. Ta sekundarni cilj študije je dosegel večji delež bolnikov, zdravljenih s fampridinom: v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, je skupina, zdravljena s fampridinom, v 24-tedenskem obdobju dosegla ≥ 15 -odstotno povprečno izboljšanje hitrosti TUG. Medtem ko razlika v rezultatu glede na Bergovo lestvico ravnotežja (Berg Balance Scale - BBS; merilo statičnega ravnotežja) ni bila statistično značilna.

Poleg tega se je pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s fampridinom, pokazalo statistično značilno povprečno izboljšanje od izhodišča v primerjavi s placebom pri rezultatu po lestvici vpliva posledic multiple skleroze na telesno funkcioniranje (Multiple Sclerosis Impact Scale - MSIS-29) (razlika LSM -3,31, $p < 0,001$).

Preglednica 2: Študija 218MS305

V obdobju 24 tednov	Placebo n = 318*	Fampridin 10 mg dvakrat na dan n = 315*	Razlika (95-% IZ) vrednost p
Delež bolnikov s povprečnim izboljšanjem ≥ 8 točk od izhodišča na lestvici MSWS-12	34 %	43 %	razlika tveganja: 10,4 % (3 % ; 17,8 %) 0,006
Rezultat lestvice MSWS-12 izhodišče izboljšanje od izhodišča	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001
TUG Delež bolnikov s povprečnim izboljšanjem ≥ 15 % hitrosti pri TUG	35 %	43 %	razlika tveganja: 9,2 % (0,9 % ; 17,5 %) 0,03
TUG izhodišče izboljšanje od izhodišča (s)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
Rezultat MSIS-29 telesno funkcioniranje izhodišče izboljšanje od izhodišča	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) <0,001

Rezultat BBS			LSM: 0,41
izhodišče	40,2	40,6	(-0,13 ; 0,95)
izboljšanje od izhodišča	1,34	1,75	0,141

*Populacija z namenom zdravljenja = 633; LSM = povprečje najmanjših kvadratov (Least Squares Mean)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebujejo fampridin, za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje multiple skleroze z nezmožnostjo hoje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljen fampridin se hitro in v celoti absorbira iz prebavnega trakta. Fampridin ima ozek terapevtski indeks. Absolutna biološka razpoložljivost tablet fampridina s podaljšanim sproščanjem ni bila ocenjena; njihova relativna biološka razpoložljivost (v primerjavi z vodno peroralno raztopino) pa je 95 %. Tablete fampridina s podaljšanim sproščanjem imajo zakasnjeno absorpcijo fampridina, kar se kaže v počasnejšem naraščanju do nižje najvišje koncentracije, kar pa nima učinka na obseg absorpcije.

Pri uporabi tablet fampridina s hrano je zmanjšanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) fampridina približno 2–7 % (10 mg odmerka). Ne pričakuje se, da bi majhno zmanjšanje AUC zmanjšalo terapevtsko učinkovitost. Vendar pa se C_{max} poveča za 15–23 %. Ker ni jasnega razmerja med C_{max} in neželenimi učinki, odvisnimi od odmerka, se priporoča jemanje fampridina brez hrane (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Fampridin je v maščobi topno zdravilo, ki hitro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Fampridin se večinoma ne veže na beljakovine v plazmi (frakcija vezave v človeški plazmi niha med 3–7 %). Volumen porazdelitve fampridina je približno 2,6 l/kg. Fampridin ni substrat za P-glikoprotein.

Biotransformacija

Fampridin se pri ljudeh presnavlja z oksidacijo v 3-hidroksi-4-aminopiridin in se nato konjugira do 3-hidroksi-4-aminopiridin sulfata. *In vitro* niso ugotovili farmakološke aktivnosti presnovkov fampridina na izbrane kalijeve kanalčke.

Kaže, da je katalizator 3-hidroksilacije fampridina v 3-hidroksi-4-aminopiridin v mikrosomih človeških jeter citokrom P450 2E1 (CYP2E1).

Dokazali so, da fampridin neposredno zavira CYP2E1 pri 30 μ M (približno 12 % zaviranje), kar je približno 100-krat povprečna koncentracija fampridina v plazmi, izmerjeno za 10 mg tablete.

Zdravljenje gojenih humanih hepatocitov s fampridinom ima majhen ali ničnen učinek na indukcijo aktivnosti encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ali CYP3A4/5.

Izločanje

Fampridin se v glavnem izloča skozi ledvice, približno 90 % odmerka se pojavi v urinu v obliki učinkovine v roku 24 ur. Ledvični očistek (CLR 370 ml/min) je znatno višji kot stopnja glomerularne

filtracije zaradi kombinirane glomerularne filtracije in aktivnega izločanja prek ledvičnega transporterja OCT2. Izločanje z blatom predstavlja manj kot 1 % danega odmerka.

Za fampridin je značilna linearna (z odmerkom sorazmerna) farmakokinetika s končno razpolovno dobo izločanja približno 6 ur. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in, v manjšem obsegu, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC), narašča sorazmerno z odmerkom. Ni dokazov klinično pomembnega kopičenja fampridina pri priporočenih odmerkih za bolnike z neokvarjenim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic se učinkovina kopiči sorazmerno s stopnjo okvare.

Posebne populacije

Starejši

Primarna pot izločanja fampridina je v nespremenjeni obliki skozi ledvice; ker je znano, da očistek kreatinina s starostjo upada, je pri starejših bolnikih priporočen nadzor delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Podatki niso na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Primarna pot izločanja fampridina je skozi ledvice v obliki nespremenjene učinkovine, zato je treba pri bolnikih, kjer obstaja možnost okvarjenega delovanja ledvic, preveriti ledvično funkcijo. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic je možno pričakovati približno 1,7- do 1,9-kratno koncentracijo fampridina v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Zdravila Fampridin Accord se ne sme dajati bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Fampridin so preučili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih s peroralnim dajanjem pri več živalskih vrstah.

Neželeni učinki pri peroralni uporabi fampridina so se pokazali hitro, običajno v prvih 2 urah po odmerku. Klinični znaki, ki so se pokazali po velikih posameznih odmerkih ali po ponavljajočih se manjših odmerkih, so si bili pri vseh preučevanih živalskih vrstah podobni in so vključevali tremorje, konvulzije, ataksijo, dispnejo, razširjene zenice, prostracijo, abnormalno vokalizacijo, hitrejše dihanje in povečano izločanje sline. Opazili so tudi nenormalnosti v hoji in pretirano vzdražljivost. Ti klinični znaki niso bili nepričakovani in predstavljajo pretiran farmakološki odziv na fampridin. Poleg tega so pri podganah opazili tudi posamezne primere fatalne obstrukcije sečil. Klinični pomen teh izsledkov je treba še pojasniti, toda vzročnega razmerja z zdravljenjem s fampridinom ni mogoče izključiti.

V študijah toksičnosti za razmnoževanje pri podganah in kuncih so opazili zmanjšanje telesne mase in manjšo viabilnost zarodkov in potomstva pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. Vendar pa niso opazili večjega tveganja za malformacije ali neželene učinke na plodnost.

V nizu raziskav *in vitro* in *in vivo* fampridin ni pokazal mutagenega, klastogenega ali karcinogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza (E464)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijevi-aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 28 x 1 ali 56 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. september 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S PRETISNIM OMOTOM

1. IME ZDRAVILA

Fampridin Accord 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
fampridin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg fampridina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tablete s podaljšanim sproščanjem

28 x 1 tableta s podaljšanim sproščanjem

56 x 1 tableta s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fampridin Accord

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI , KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Fampridin Accord 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
fampridin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Razmik 12 ur med vsako tableto.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Fampridin Accord 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem fampridin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Fampridin Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fampridin Accord
3. Kako jemati zdravilo Fampridin Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fampridin Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Fampridin Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Fampridin Accord se uporablja za izboljšanje hoje pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več) z multiplo sklerozo (MS) z nezmožnostjo hoje. Pri multipli sklerozi vnetje uniči zaščitno ovojnico, ki obdaja živce, in povzroči mišično oslabelost, togost mišic in težave s hojo.

Zdravilo Fampridin Accord vsebuje učinkovino fampridin, ki sodi v skupino zdravil, imenovanih zaviralci kalijevih kanalčkov. Zaviralci preprečijo kaliju, da zapusti živčne celice, ki jih je MS poškodovala. Zdravilo deluje tako, da omogoča normalnejši pretok signala po živcu, kar vam omogoča, da bolje hodite.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fampridin Accord

Ne jemljite zdravila Fampridin Accord

- če ste **alergični** na fampridin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate ali ste kadarkoli imeli **epileptični napad** (imenovan tudi krč ali konvulzija),
- če vam je zdravnik ali medicinska sestra povedal, da imate zmerne ali hude **ledvične težave**,
- če jemljete zdravilo, imenovano cimetidin,
- če **jemljete katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje fampridin**. To lahko zveča tveganje resnih neželenih učinkov.

Če se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem takoj **obvestite zdravnika in ne jemljite zdravila Fampridin Accord**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Fampridin Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če se zavedate bitja svojega srca (*palpitacije*),
- če ste nagnjeni k okužbam,
- če uporabljate pripomoček za hojo, na primer palico, ker ste lahko zaradi tega zdravila omotični ali nestabilni. To lahko povzroči povečano tveganje za padec,
- če imate druge dejavnike ali jemljete zdravila, ki lahko vplivajo na tveganje napadov krčev (*epileptičnih napadov*),
- če vam je zdravnik povedal, da imate blage ledvične težave.

Če karkoli od navedenega velja za vas, **obvestite zdravnika**, preden začnete jemati zdravilo Fampridin Accord.

Otroci in mladostniki

Zdravila Fampridin Accord ne dajajte otrokom ali mladostnikom, starim manj kot 18 let.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja in med njim bo morda zdravnik preveril, ali vaše ledvice pravilno delujejo.

Druga zdravila in zdravilo Fampridin Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati **katero koli drugo zdravilo**.

Ne uporabljajte zdravila Fampridin Accord, če jemljete druga zdravila, ki vsebujejo fampridin.

Druga zdravila, ki vplivajo na ledvice

Vaš zdravnik bo še posebej previden, če jemljete fampridin sočasno z drugim zdravilom, ki lahko vpliva na način, kako vaše ledvic izločajo zdravila, na primer karvedilol, propranolol in metformin.

Zdravilo Fampridin Accord skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Fampridin Accord jemljite brez hrane na prazen želodec.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete nosečnost, **se posvetujte z zdravnikom, preden** vzamete zdravilo Fampridin Accord.

Uporaba zdravila Fampridin Accord med nosečnostjo ni priporočljiva.

Zdravnik bo ocenil prednosti zdravljenja z zdravilom Fampridin Accord z morebitnimi tveganji za otroka.

Med jemanjem tega zdravila **ne smete dojiti**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Fampridin Accord lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev, ker povzroča omotico. Preden vozite ali upravljate stroje, se prepričajte, da to za vas ne velja.

3. Kako jemati zdravilo Fampridin Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Fampridin Accord je na voljo le na zdravniški recept in pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z MS.

Zdravnik vam lahko na začetku predpiše zdravilo za 2 do 4 tedne. Po 2 do 4 tednih bo učinke zdravljenja ponovno ocenil.

Priporočeni odmerek je

Ena tableta zjutraj in **ena** tableta zvečer (v razmiku 12 ur). Ne jemljite več kot dveh tablet na dan. Med vsako tableto **mora miniti 12 ur**. Tablet ne jemljite pogosteje kot vsakih 12 ur.

Zaužijte celo tableto z vodo. Tablet ne lomite, ne drobite, ne raztapljajte, ne sesajte in ne žvečite. To lahko zveča tveganje neželenih učinkov.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Fampridin Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet, se **takoj obrnite na zdravnika**.

Če greste k zdravniku, vzemite škatlo zdravila Fampridin Accord s seboj.

V primerih prevelikega odmerjanja lahko opazite potenje, blago tresenje (*tremor*), omotico, zmedenost, izgubo spomina (*amnezijo*) in napade krčev (*epileptične napade*). Opazite lahko tudi druge učinke, ki tukaj niso naštet.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Fampridin Accord

Če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili izpuščeni odmerek. Med vsako tableto **mora miniti 12 ur**.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če imate epileptični napad, prenehajte uporabljati zdravilo Fampridin Accord in takoj obvestite zdravnika.

Če opazite enega ali več od naslednjih alergijskih (*preobčutljivostnih*) simptomov: otekel obraz, usta, ustnice, grlo ali jezik, rdečina ali srbečica kože, stiskanje v prsnem košu ali težave z dihanjem, **prenehajte jemati zdravilo Fampridin Accord in pojdite** takoj k zdravniku.

Neželeni učinki so naštet spodaj po pogostnosti:

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- okužba sečevoda

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- občutek nestabilnosti
- omotica
- vrtoglavica (*vertigo*)
- glavobol
- občutek oslabelosti in utrujenosti
- težave s spanjem
- tesnoba
- blago tresenje (*tremor*)
- otrplost ali mravljinčenje kože
- vnetje žrela
- navadni prehlad (*nazofaringitis*)
- gripa (*influenca*)
- težave z dihanjem (zasoplost)
- občutek slabosti (*navzea*)
- slabost (*bruhanje*)
- zaprtost
- vznemirjen želodec
- bolečina v hrbtu
- zavedanje bitja svojega srca (*palpitacije*)

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- napad krčev (*epileptični napad*)
- alergijska reakcija (*preobčutljivost*)
- novonastala bolečina živca na obrazu ali poslabšanje bolečine živca na obrazu (*nevralgija trigeminalnega živca*)
- hiter srčni utrip (*tahikardija*)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Fampridin Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Fampridin Accord

- **Učinkovina** je fampridin.
- Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg fampridina.
- **Druge sestavine** zdravila so:
- jedro tablete: hipromeloza (E464), silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551), mikrokristalna celuloza (E460), magnezijev stearat (E572);
- filmska obloga: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521).

Izgled zdravila Fampridin Accord in vsebina pakiranja

Bele do belkaste ovalne bikonveksne filmsko obložene tablete z zaobljenim robom, z dimenzijami približno 13,1 x 8,1 mm, vtisnjeno oznako »FH6« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Fampridin Accord 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so pakirane v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 28 x 1 ali 56 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.