

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 10 mg fampridin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasad kant, cirka 13,1 x 8,1 mm i storlek, präglade med "FH6" på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fampridine Accord är indicerat för förbättring av gångförmåga hos vuxna patienter med multipel skleros med nedsatt gångförmåga (EDSS 4-7).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid behandling med Fampridine Accord ska förskrivning och övervakning ske av läkare med erfarenhet av att behandla MS.

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 10 mg tablett två gånger dagligen, som tas med 12 timmars mellanrum (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen). Fampridine Accord ska inte administreras oftare eller vid högre doser än rekommenderat (se avsnitt 4.4). Tabletterna ska tas utan mat (se avsnitt 5.2).

Inledning och utvärdering av behandling med Fampridine Accord

- Den inledande förskrivningen ska begränsas till två till fyra veckors behandling, eftersom klinisk effekt vanligen kan identifieras inom två till fyra veckor efter att behandlingen med Fampridine Accord startats.
- En bedömning av gångförmågan på tid, t.ex. T25FW (Timed 25 Foot Walk) eller enligt MSWS-12-poängskalan (Multiple Sclerosis Walking Scale), rekommenderas för att utvärdera förbättring inom två till fyra veckor. Om ingen förbättring observeras ska Fampridine Accord sättas ut.
- Fampridine Accord ska sättas ut om ingen effekt rapporteras av patienten.

Förnyad utvärdering av behandlingen med Fampridine Accord

Om en minskning av gångförmågan observeras ska läkaren överväga att avbryta behandlingen för att åter bedöma effekten av Fampridine Accord (se ovan). Den förnyade bedömningen ska omfatta utsättning av Fampridine Accord och en bedömning av gångförmågan. Fampridine Accord ska sättas ut om patienten inte längre har någon effekt på gångförmågan.

Missad dos

Den vanliga doseringsregimen ska alltid följas. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera missad dos.

Äldre

Njurfunktionen ska kontrolleras hos äldre patienter innan behandling med Fampridine Accord inleds. Övervakning av njurfunktionen för att upptäcka eventuell nedsatt njurfunktion rekommenderas hos äldre (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Fampridine Accord är kontraindicerat för patienter med lindring, måttlig och svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <50 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för fampridin för barn upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Fampridine Accord är avsett för oral användning.

Tabletten måste sväljas hel. Den får inte delas, krossas, lösas upp, sugas på eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med andra läkemedel som innehåller fampridin (4-aminopyridin).

Patienter med tidigare kramper i anamnesen eller som för närvarande har kramper.

Patienter med måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <50 ml/min).

Samtidig användning av Fampridine Accord och läkemedel som hämmar den organiska katjontransportören 2 (OCT2), till exempel cimetidin.

4.4 Varningar och försiktighet

Kramprisk

Behandling med fampridin ökar risken för kramper (se avsnitt 4.8).

Fampridine Accord ska administreras med försiktighet om det förekommer någon faktor som kan sänka kramptröskeln.

Fampridine Accord ska sättas ut hos patienter som upplever kramper under pågående behandling.

Nedsatt njurfunktion

Fampridin utsöndras till största delen oförändrat via njurarna. Patienter med nedsatt njurfunktion har högre plasmakoncentrationer, vilket förknippas med mer biverkningar, i synnerhet neurologiska sådana. Det rekommenderas att njurfunktionen kontrolleras före behandling och regelbundet kontrolleras under behandling för alla patienter (i synnerhet äldre hos vilka njurfunktionen kan vara nedsatt). Kreatininclearance kan beräknas med hjälp av Cockcroft-Gaults formel.

Försiktighet krävs när Fampridine Accord förskrivs till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion eller till patienter som använder läkemedel som är substrat för OCT2, till exempel carvedilol, propranolol och metformin.

Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter om allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion). De flesta av dessa fall inträffade inom den första behandlingsveckan. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt patienter som har haft allergiska reaktioner tidigare. Om anafylaktiska eller andra allvarliga reaktioner uppkommer ska behandlingen med Fampridine Accord stoppas permanent.

Övriga varningar och försiktighetsåtgärder

Fampridine Accord ska administreras med försiktighet till patienter med kardiovaskulära symtom på rytmrubbningar och sinoatriala eller atrioventrikulära överledningsrubbningar (dessa biverkningar ses vid överdosering). Säkerhetsdata vad gäller dessa patienter är begränsad.

Den ökade förekomsten av yrsel och balansrubbning som ses med fampridin kan resultera i en ökad risk för fall. Därför ska patienter använda gånghjälpmedel vid behov.

I kliniska studier sågs lågt antal vita blodkroppar hos 2,1 % av patienterna som fick fampridin och hos 1,9 % av patienterna som fick placebo. Infektioner observerades i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8) och en ökad infektionsfrekvens och nedsatt immunförsvar kan inte uteslutas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig behandling med andra läkemedel som innehåller fampridin (4-aminopyridin) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fampridin elimineras huvudsakligen via njurarna, varvid den aktiva njurutsöndringen svarar för omkring 60 % (se avsnitt 5.2). OCT2 är den transportör som svarar för den aktiva utsöndringen av fampridin. Därför är samtidig användning av fampridin och läkemedel som är hämmare av OCT2, till exempel cimetidin, kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och samtidig användning av fampridin och läkemedel som är substrat för OCT2, t.ex. carvedilol, propranolol och metformin, ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Interferon: fampridin har administrerats samtidigt med interferon-beta och inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner observerades.

Baklofen: fampridin har administrerats samtidigt med baklofen och inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner observerades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data vad gäller användning av fampridin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en förebyggande åtgärd bör man undvika användning av Fampridine Accord under graviditet.

Amning

Det är inte känt om fampridin utsöndras i bröstmjölk hos människa eller djur. Fampridine Accord rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fampridine Accord har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner då fampridin kan orsaka yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för fampridin har utvärderats i randomiserade kontrollerade kliniska studier, i öppna långtidsuppföljningar och efter godkännande för försäljning.

Identifierade biverkningar är mestadels neurologiska och omfattar kramper, sömnlöshet, ångest, balansrubbing, yrsel, parestesi, tremor, huvudvärk och asteni. Detta stämmer överens med verkningsmekanismen för fampridin. Urinvägsinfektion var den biverkning som rapporterades i högst incidens i placebokontrollerade studier på patienter med multipel skleros som givits fampridin i den rekommenderade dosen (hos cirka 12 % av patienterna).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar anges nedan efter organklass och absolut frekvens. Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA SOC	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ¹	Mycket vanlig
	Influensa ¹	Vanlig
	Nasofaryngit ¹	Vanlig
	Virusinfektion ¹	Vanlig
Immunsystemet	Anafylaxi	Mindre vanlig
	Angioödem	Mindre vanlig
	Överkänslighet	Mindre vanlig
Psyksiska störningar	Sömnproblem	Vanlig
	Ångest	Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanlig
	Huvudvärk	Vanlig
	Balansrubbing	Vanlig

	Svindel Parestesi Tremor Kramper ³ Förrärande av trigeminusneuralgi	Vanlig Vanlig Vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig
Hjärtat	Palpitation Takykardi	Vanlig Mindre vanlig
Blodkärl	Hypotoni ²	Mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Faryngolaryngeal smärta	Vanlig Vanlig
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Förstoppning Dyspepsi	Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Utslag Urtikaria	Mindre vanlig Mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Vanlig
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Asteni Obehag i bröstet ²	Vanlig Mindre vanlig

¹ Se avsnitt 4.4

² Dessa symtom observerades i samband med överkänslighet

³ Se avsnitt 4.3 och 4.4

Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi) vilka har förekommit tillsammans med ett eller flera av följande symtom: dyspné, obehag i bröstet, hypotoni, angioödem, utslag och urtikaria. För ytterligare information om överkänslighetsreaktioner, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Akuta symtom på överdosering av fampridin stämmer överens med retning av det centrala nervsystemet och bestod av förvirring, darrighet, diafores, kramper och amnesi.

CNS-biverkningar vid höga doser av 4-aminopyridin omfattar yrsel, förvirring, kramper, status epilepticus, ofrivilliga och koreoatetoida rörelser. Andra biverkningar vid höga doser omfattar fall av hjärtarytmier (till exempel supraventrikulär takykardi och bradykardi) och ventrikulär takykardi som en följd av potentiell QT-förlängning. Rapporter om hypertension har även förekommit.

Behandling

Patienter som överdoserat ska ges stödjande vård. Upprepad krampaktivitet ska behandlas med bensodiazepin, fenytoin eller annan lämplig akut behandling mot kramper.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX07.

Farmakodynamisk effekt

Fampridin är en kaliumkanal-blockerare. Genom att blockera kaliumkanaler minskar fampridin läckaget av joner genom dessa kanaler. Detta förlänger repolariseringen och förstärker bildandet av aktionspotentialer i demyeliniserade axoner, därmed förbättras den neurologiska funktionen. Genom att bildandet av aktionspotentialer förstärks kan troligtvis fler impulser ledas i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier (MS-F203, MS-F204 och 218MS305) har genomförts. Antalet respondenter var oberoende av samtidig immunmodulerande behandling (inklusive interferoner, glatirameracetat, fingolimod och natalizumab). Fampridin-dosen var 10 mg morgon och kväll.

Studier MS-F203 och MS-F204

Det primära effektmåttet i studierna MS-F203 och MS-F204 var responderfrekvensen för gånghastighet uppmätt via T25FW (Timed 25 Foot Walk). En responder definierades som en patient som haft en snabbare gånghastighet under minst tre av de fyra besöken under den dubbelblinda delen av studien, jämfört med den snabbaste gånghastigheten vid fem besök, utan läkemedel.

En signifikant större andel patienter som behandlades med fampridin var respondenter jämfört med placebogruppen (MS-F203: 34,8 % jämfört med 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9 % jämfört med 9,3 %, $p < 0,001$).

Patienter som svarade på fampridin ökade sin gånghastighet med i genomsnitt 26,3 % jämfört med 5,3 % för placebogruppen ($p < 0,001$) (MS-F203) respektive 25,3 % jämfört med 7,8 % ($p < 0,001$) (MS-F204). Förbättringen visade sig snabbt (inom veckor) efter start av fampridin-behandling.

Statistiskt och kliniskt meningsfulla förbättringar av gångförmågan sågs enligt skattning med MSWS-12 (12-item Multiple Sclerosis Walking Scale).

Tabell 1: Studierna MS-F203 och MS-F204

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridin 10 mg BID	Placebo	Fampridin 10 mg BID
n patienter	72	224	118	119
Konsekvent förbättring	8,3 %	34,8 %	9,3 %	42,9 %
Skillnad		26,5 %		33,5 %
CI _{95%}		17,6 %, 35,4 %		23,2 %, 43,9 %
P-värde		< 0,001		< 0,001
≥20 % förbättring	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Skillnad		20,6 %		19,2 %
CI _{95%}		11,1 %, 30,1 %		8,5 %, 29,9 %
P-värde		<0,001		<0,001
Gånghastighet fot/s	Fot per s	Fot per s	Fot per s	Fot per s
Baslinje	2,04	2,02	2,21	2,12
Endpoint	2,15	2,32	2,39	2,43
Förändring	0,11	0,30	0,18	0,31
Skillnad		0,19		0,12
p-värde		0,010		0,038
Genomsnittlig %	5,24	13,88	7,74	14,36
förändring				
Skillnad		8,65		6,62
p-värde		< 0,001		0,007
MSWS-12-poäng (medel, sem))				
Baslinje	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Genomsnittlig	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
förändring				
Skillnad		2,83		3,65
p-värde		0,084		0,021
LEMMT (medel, sem) (Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Baslinje	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Genomsnittlig	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
förändring				
Skillnad		0,08		0,05
p-värde		0,003		0,106
Ashworth-poäng (Ett test för muskel- spasticitet)				
Baslinje	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Genomsnittlig	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
förändring				
Skillnad		0,10		0,10
p-värde		0,021		0,015

Studie 218MS305

Studie 218MS305 genomfördes på 636 försökspersoner med multipel skleros och gångsvårigheter. Den dubbelblinda behandlingen varade i 24 veckor med en 2-veckors uppföljning efter behandlingen. Det primära effektmåttet var förbättring av gångförmågan, uppmätt som andelen patienter som uppnådde en medelförbättring på ≥ 8 poäng från baseline enligt MSWS-12-poängskalan under 24 veckor. Under denna studie fanns en statistisk signifikant behandlingsskillnad, med en större andel patienter som behandlades med fampridin som uppvisade en förbättring av gångförmågan, jämfört med placebo-kontrollerade patienter (relativ risk på 1,38 (95 % CI: [1,06, 1,70])). Förbättring sågs i allmänhet inom 2 till 4 veckor efter insättande av behandling och försvann inom 2 veckor efter avslutad behandling.

Patienter som behandlades med fampridin uppvisade en statistisk signifikant förbättring i TUG-testet (tiden det tar att resa sig och gå, Timed Up and Go), en mätning av statisk och dynamisk balans och fysisk rörlighet. En större andel fampridin-behandlade patienter uppnådde detta sekundära effektmått jämfört med placebo; ≥ 15 % medelförbättring från baseline enligt TUG-hastighet över en 24-veckorsperiod. Skillnaden i BBS (Berg Balance Scale, en mätning av statisk balans), var inte statistiskt signifikant.

Patienter som behandlades med fampridin uppvisade dessutom en statistisk signifikant medelförbättring från baseline jämfört med placebo enligt fysiska poäng enligt MSIS-29-skalan (Multiple Sclerosis Impact Scale) (LSM-skillnad -3,31, $p < 0,001$).

Tabell 2: studie 218MS305

Under 24 veckor	Placebo N = 318*	Fampridin 10 mg BID N = 315*	Skillnad (95 % CI) p- värde
Andelen patienter med en medelförbättring på ≥ 8 poäng från baseline enligt MSWS-12-poäng	34 %	43 %	Riskskillnad: 10,4 % (3 %, 17,8 %) 0,006
MSWS-12-poäng Baseline Förbättring från baseline	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22, -2,06) < 0,001
TUG Andel patienter med medelförbättring på ≥ 15 % TUG-hastighet	35 %	43 %	Riskskillnad: 9,2 % (0,9 %, 17,5 %) 0,03
TUG Baseline Förbättring från baslinjen (sek)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1.36 (-2.85 ; 0,12) 0,07
Fysiska poäng enligt MSIS-29 Baseline Förbättring från baseline	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13, -1,50) <0,001

BBS-poäng			LSM: 0,41
Baseline	40,2	40,6	(-0,13, 0,95)
Förbättring från baseline	1,34	1,75	0,141

*Intention to treat (ITT) = 633; LSM = Least square mean

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller fampridin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros med nedsatt gångfunktion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat fampridin absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen. Fampridin har ett smalt terapeutiskt index. Den absoluta biotillgängligheten för fampridin depottabletter har inte utvärderats, men den relativa biotillgängligheten (vid jämförelse med en vattenhaltig oral lösning) är 95 %. Fampridin depottablett har en fördröjning av absorptionen av fampridin som visar sig i en långsammare höjning till en lägre toppkoncentration utan någon effekt på absorptionsomfattningen.

När fampridin-tabletterna tas med mat är minskningen av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan ($AUC_{0-\infty}$) för fampridin cirka 2-7 % (10 mg dos). Den lilla minskningen av AUC förväntas inte orsaka någon minskning av den terapeutiska effekten. C_{max} ökar dock med 15-23 %. Eftersom det finns ett tydligt förhållande mellan C_{max} och dosrelaterade biverkningar, bör fampridin tas utan mat (se avsnitt 4.2).

Distribution

Fampridin är ett fettlösligt läkemedel som snabbt passerar blod-hjärnbarriären. Fampridin är i hög grad obundet till plasmaproteiner (bunden fraktion varierade mellan 3 och 7 % i plasma). Fampridin har en distributionsvolym på cirka 2,6 l/kg. Fampridin är inte ett substrat för P-glykoprotein.

Metabolism

Fampridin metaboliseras genom oxidation till 3-hydroxi-4-aminopyridin och konjugeras vidare till 3-hydroxi-4-aminopyridinsulfat. Ingen farmakologisk aktivitet har setts för fampridinmetaboliterna mot valda kaliumkanaler *in vitro*.

3-hydroxyleringen av fampridin till 3-hydroxi-4-aminopyridin av humana levermikrosomer verkar katalyseras av cytokrom P450 2E1 (CYP2E1).

Det fanns bevis för att CYP2E1 hämmades direkt av fampridin vid 30 μ M (cirka 12 % hämning), vilket är cirka 100 gånger den genomsnittliga fampridinkoncentrationen som uppmätts i plasma för 10 mg-tabletten.

Behandling med fampridin av odlade humana hepatocyter hade liten eller ingen effekt på induktionen av CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1- och CYP3A4/5-enzymaktivitet.

Eliminering

Den främsta elimineringsvägen för fampridin är utsöndring via njurarna, varvid cirka 90 % av dosen återfinns i urinen som moderläkemedel inom 24 timmar.

Njurdclearance (CLR 370 ml/min) är avsevärt högre än den glomerulära filtreringshastigheten på grund av den kombinerade glomerulära filtreringen och aktiv utsöndring av den renala OCT2-transportören. Fekal utsöndring svarar för mindre än 1 % av den administrerade dosen.

Fampridin karakteriseras av linjär (dosproportionell) farmakokinetik med en terminal elimineringshalveringstid på cirka 6 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och, i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökar proportionellt med dosen. Det finns inget belägg för kliniskt relevant ackumulering av fampridin i den rekommenderade dosen hos patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion förekommer ackumulering i relation till graden av funktionsnedsättning.

Särskilda populationer

Äldre

Fampridin utsöndras främst oförändrat via njurarna och eftersom det är känt att kreatininclearance minskar med åldern rekommenderas att njurfunktionen övervakas hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Fampridin elimineras främst via njurarna som oförändrat läkemedel varför njurfunktionen ska kontrolleras hos patienter som kan ha nedsatt njurfunktion. Patienter med lindrig njurfunktionsnedsättning kan förväntas ha cirka 1,7 till 1,9 gånger de fampridinkoncentrationer som uppnås av patienter med normal njurfunktion. Fampridine Accord får inte administreras till patienter med måttlig och svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fampridin har studerats i toxicitetsstudier med upprepad oral dosering på flera djurarter.

Negativa effekter av oralt administrerat fampridin uppkom snabbt, oftast inom de första 2 timmarna efter dosering. Tydliga kliniska effekter efter höga engångsdoser eller upprepade lägre doser var likartade hos alla studerade arter och omfattade tremor, konvulsioner, ataxi, dyspné, dilaterade pupiller, total utmattning, onormal röst, ökad respiration och ökad salivutsöndring. Onormal gång och hyperexcitabilitet iaktogs också. Dessa kliniska effekter var inte oväntade och representerar överdriven farmakologi hos fampridin. Dessutom iaktogs enstaka fall av fatala urinvägsobstruktioner hos råttor. Den kliniska relevansen av dessa fynd återstår att klarlägga, men ett orsaksamband med fampridinbehandling kan inte uteslutas.

I reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner iaktogs minskad vikt och livsduglighet hos foster och avkomma vid maternellt toxiska doser. Någon ökad risk för missbildningar eller negativa effekter på fertiliteten noterades dock inte.

I en serie *in vitro*- och *in vivo*-studier visade fampridin inte någon potential för att vara mutagent, klastrogent eller karcinogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellos (E464)
Kisel, kolloidal vattenfri (E551)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-aluminium perforerade endosblisterförpackningar innehållande 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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, Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BLISTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter
fampridin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 10 mg fampridin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 x 1 depottablett
56 x 1 depottablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fampridine Accord

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fampridine Accord 10 mg depottabletter
fampridin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Vänta 12 timmar mellan varje tablett

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Fampridine Accord 10 mg depottabletter fampridin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Fampridine Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Fampridine Accord
3. Hur du tar Fampridine Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fampridine Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Fampridine Accord är och vad det används för

Fampridine Accord är ett läkemedel som används för att förbättra gångförmågan hos vuxna (18 år och äldre) med nedsatt gångförmåga i samband med multipel skleros (MS). Vid multipel skleros förstör inflammation den skyddande skidan runt nerverna, vilket leder till muskelsvaghet, muskelstelhet och svårighet att gå.

Fampridine Accord innehåller den aktiva substansen fampridin som tillhör en grupp läkemedel som kallas för kaliumkanalblockerare. De fungerar genom att stoppa kalium från att lämna de nervceller som skadats av MS. Detta läkemedel antas fungera genom att det låter signaler passera längs nerven på ett mer normalt sätt som gör att du kan gå bättre.

2. Vad du behöver veta innan du tar Fampridine Accord

Ta inte Fampridine Accord

- om du är **allergisk** mot fampridin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har kramper eller någon gång haft **kramper** (kallas även för krampanfall eller konvulsioner).
- om läkaren eller sjuksköterskan har talat om för dig att du har måttliga eller svåra **njurproblem**.
- om du tar ett läkemedel som innehåller cimetidin.
- om du **tar något annat läkemedel som innehåller fampridin**. Det kan öka risken för att du ska få allvarliga biverkningar.

Tala om för läkaren och ta inte Fampridine Accord om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Fampridine Accord.

- om du är medveten om dina hjärtslag (hjärtklappning).
- om du har benägenhet för infektioner.
- fortsatt använda gånghjälpmedel, till exempel käpp, vid behov.
- det kan finnas en ökad risk att falla eftersom detta läkemedel kan göra att du känner dig yr eller ostadig.
- om du har några faktorer eller tar något läkemedel som påverkar din risk för anfall (kramper).
- om läkaren har talat om för dig att du har lindriga njurproblem.

Tala om för läkaren innan du tar Fampridine Accord om detta gäller dig.

Barn och ungdomar

Ge inte Fampridine Accord till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Äldre

Innan behandling påbörjas, och under behandlingen kontrollerar läkaren eventuellt att dina njurar fungerar som de ska.

Andra läkemedel och Fampridine Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta **andra läkemedel**.

Ta inte Fampridine Accord om du tar något annat läkemedel som innehåller fampridin.

Andra läkemedel som påverkar njurarna

Läkaren kommer att vara speciellt försiktig om fampridin ges samtidigt som något läkemedel som kan påverka hur dina njurar utsöndrar läkemedel, t.ex. carvedilol, propranolol och metformin.

Fampridine Accord med mat och dryck

Fampridine Accord ska tas utan mat, på tom mage.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller planerar att skaffa barn, **rådfråga läkare innan** du använder Fampridine Accord.

Fampridine Accord rekommenderas inte under graviditet.

Läkaren överväger nyttan med Fampridine Accord-behandlingen, mot risken för ditt barn.

Du ska inte amma när du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Fampridine Accord kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, eftersom det kan orsaka yrsel. Känn efter att du inte är påverkad innan du börjar köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du tar Fampridine Accord

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Fampridine Accord är endast tillgängligt på recept, och under överinseende av läkare med erfarenhet av MS.

Läkaren skriver ut ett första recept för 2 till 4 veckors behandling. Efter 2 till 4 veckor görs en ny utvärdering av behandlingen.

Rekommenderad dos är

En tablett på morgonen och **en** tablett på kvällen (med 12 timmars mellanrum). Ta inte mer än två tabletter om dagen. **Du måste låta det gå 12 timmar** mellan varje tablett. Ta inte tabletterna oftare än var 12:e timma.

Svälj varje tablett hel med lite vatten. Du får inte dela, krossa, lösa upp, suga på eller tugga tabletten. Det kan öka risken för att du ska få biverkningar

Om du har tagit för stor mängd av Fampridine Accord

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många tabletter.

Ta Fampridine Accord-kartongen med dig om du besöker läkare.

Vid överdosering kan du uppleva svettningar, mindre skakningar (darrningar), yrsel, förvirring, minnesförlust och kramperanfall. Du kan också märka andra symtom som inte anges här.

Om du har glömt att ta Fampridine Accord

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Du måste **alltid låta det gå 12 timmar** mellan varje tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får kramper ska du sluta ta Fampridine Accord och tala om det för din läkare omedelbart.

Om du får en eller flera av följande symtom på allergi (*överkänslighet*): svullnad i ansikte, mun, läppar, svalg eller tunga, rodnad eller klåda i huden, åtsnörning i bröstet och andningsproblem ska du **sluta att ta Fampridine Accord och uppsöka** din läkare omedelbart.

Biverkningar anges nedan efter frekvens:

Mycket vanliga biverkningar

Kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter:

- Urinvägsinfektion

Vanliga biverkningar

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter:

- Ostadighetskänsla
- Yrsel
- Svindel (*vertigo*)
- Huvudvärk
- Känsla av svaghet och trötthet
- Sömnsvårigheter
- Ångest
- Mindre skakningar (darrningar)
- Domningar och stickningar i huden
- Ont i halsen
- Förkylning (*nasofaryngit*)
- Influensa
- Andningssvårigheter (andfåddhet)
- Illamående
- Kräkning
- Förstoppning
- Orolig mage
- Ryggsmärta
- Hjärtklappning (*palpitation*)

Mindre vanliga biverkningar

Kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter

- Krampanfall
- Allergisk reaktion (*överkänslighet*)
- Förvärrande av nervsmärtor i ansiktet (*trigeminusneuralgi*)
- Snabba hjärtslag (*takykardi*)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fampridine Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Du kan få en version av denna information, med större text, genom att kontakta ombudet (se nedanstående lista).

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen** är fampridin.
 - En depottablett innehåller 10 mg fampridin
- **Övriga innehållsämnen** är:
 - Tablettkärna: hypromellos (E464), kolloidal vattenfri kisel (E551), mikrokristallin cellulosa (E460), magnesiumstearat (E572)
 - Filmdragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), makrogol (E1521)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasad kant, cirka 13,1 x 8,1 mm i storlek, präglade med "FH6" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Fampridine Accord 10 mg depottabletter är förpackade i perforerade endosblisterförpackningar innehållande 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare

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, Spanien

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.