

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fampridine Sandoz 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.

Hvit til off-white farget, ca. 13 mm x 8 mm, oval filmdrasjert tabletter preget med "L10" på den ene siden og glatt på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Fampridine Sandoz 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 fampridin 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). Fampridin bør ikke administreres hyppigere eller med høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.4). Tablettene bør tas uten mat (se pkt. 5.2).

Glemt dose

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

Oppstart og evaluering av Fampridine Sandoz-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 Sandoz.
- 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 behandlingen seponeres.
- Dette legemidlet bør seponeres hvis pasienten ikke rapporterer noen nytte.

Ny vurdering av Fampridine Sandoz-behandlingen

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

Spesielle pasientgrupper

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Fampridine Sandoz er til oral bruk.

Tabletten skal svelges hel. Den skal 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 Sandoz 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).

Dette legemidlet bør administreres med forsiktighet hvis det foreligger faktorer som kan senke anfallsterskelen.

Fampridin 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 Sandoz forskrives til 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 dette legemidlet seponeres og behandlingen ikke gjenopptas.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Fampridin 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 Fampridine Sandoz 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 fampridin under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om fampridin skilles ut i morsmelk hos mennesker eller dyr. Fampridine Sandoz 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 Sandoz har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Fampridine Sandoz 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 multipel sklerose som fikk fampridin i anbefalt dose, var urinveisinfeksjon (hos ca. 12 % av pasientene).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er angitt nedenfor etter organklasse og absolutt frekvens. Frekvens 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 $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell

MedDRA organklasser (SOC)	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon ¹	Svært vanlige
	Influenza ¹	Vanlige
	Nasofaryngitt ¹	Vanlige
	Virusinfeksjon ¹	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Mindre vanlige
	Angioødem	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Insomni	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Angst	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
	Hodepine	Vanlige
	Balanseforstyrrelse	Vanlige
	Vertigo	Vanlige
	Parestesi	Vanlige
	Tremor	Vanlige
	Epileptisk anfall ²	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Trigeminusneuralgi ³	Mindre vanlige
	Palpitasjoner	Vanlige
	Takykardi	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon ⁴	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Vanlige
	Faryngolaryngeal smerte	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Obstipasjon	Vanlige
	Dyspepsi	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 ⁴	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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Bivirkninger i sentralnervesystemet ved høye doser av 4-aminopyridin omfatter svimmelhet, forvirring, epileptisk anfall, vedvarende epileptisk aktivitet (status epilepticus), ufrivillig og koreoatetoide bevegelser. Andre bivirkninger ved høye doser omfatter tilfeller av hjerterytmier (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

Fampridine Sandoz 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). Fampridin-dosen 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 behandlingsoppstart.

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

Tabell 2: Studie MS-F203 og MS-F204

STUDIE	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Famprid in 10 mg to ganger daglig	Placebo	Famprid in 10 mg to 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		2,83		3,65	
p-verdi		0,084		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		0,08		0,05	
p-verdi		0,003		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		0,10		0,10	
p-verdi		0,021		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 fampridinbehandlede 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 3: 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			LSM: -4,14 (-6,22, -2,06) < 0,001
Baseline	65,4	63,6	
Forbedring fra baseline	-2,59	-6,73	

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 (sekund)	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 Fampridine Sandoz i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av multipel 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 %. Fampridine Sandoz depottablett gir forsinket absorpsjon av fampridin, manifestert ved lengre tid til en lavere toppkonsentrasjon, uten innvirkning på absorpsjonsgraden.

Når fampridin depottabletter 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 virkestoff 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 virkestoff 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 pasientgrupper

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen data.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Fampridin elimineres primært via nyrene som uendret virkestoff, 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 Sandoz 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 toksisitetsstudier 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 reproduksjonstoksitetsstudier 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

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i PA/alu/Coex belegg (EAA, HDPE, PE + tørkemiddel, HDPE)//alu blister i esker som inneholder:

14, 28, 56, 98 eller 196 (2x98) depottabletter.

14x1, 28x1, 56x1, 98x1 eller 196 (2x98x1) (endoseblister) depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12990

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.05.2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

12.06.2023