

 5. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fampridin "Teva", depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

32094

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fampridin "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 10 mg fampridin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Hvide til råhvide, bikonvekse, ovale, filmovertrukne depottabletter, præget med R10 på den ene side. Ingen prægning på den anden side.

Størrelse: Ca. 8×13 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fampridin ”Teva” er indiceret til forbedring af gangevnen hos voksne patienter med multipel sklerose (MS) med gangbesvær (EDSS 4-7).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Fampridin ”Teva” må kun ordineres og skal forestås af læger med særligt kendskab til behandling af MS.

Dosering

Den anbefalede dosis er én 10 mg tablet to gange dagligt, som tages med 12 timers mellemrum (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen). Fampridin ”Teva” bør ikke tages hyppigere eller i højere doser end anbefalet (se pkt. 4.4). Tabletterne må ikke indtages i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2).

*Påbegyndelse og evaluering af behandlingen med Fampridin ”Teva”*

* Behandling med Fampridin ”Teva” bør initieres med en to til fire ugers behandlingsperiode, idet de kliniske fordele normalt vil kunne observeres inden for to til fire uger efter behandlingsstart.
* Vurdering af gangevnen, eksempelvis 25 fods-testen (*Timed 25 Foot Walk*; T25FW) eller 12-punkts multipel sklerose-gangskalaen (*Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale*; MSWS-12), anbefales for at vurdere forbedringer i løbet af to til fire uger. Såfremt der ikke observeres nogen forbedring, bør behandlingen med Fampridin ”Teva” seponeres.
* Fampridin ”Teva” bør seponeres, såfremt patienten ikke oplever nogen fordele.

*Reevaluering af behandlingen med Fampridin ”Teva”*

Hvis der observeres en forværring i gangevnen, bør lægerne overveje at afbryde behandlingen med henblik på at revurdere fordelene ved fampridin (se ovenfor). Revurderingen bør omfatte et behandlingsstop med Fampridin ”Teva” og gennemførelse af en vurdering af gangevnen. Fampridin ”Teva” bør seponeres, såfremt patienten ikke længere oplever nogen fordel af behandlingen.

*Glemt dosis*

Det sædvanlige doseringsregime bør altid følges. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

*Ældre*

Nyrefunktionen skal undersøges hos ældre, inden behandlingen med fampridin påbegyndes. Det anbefales at overvåge nyrefunktionen hos ældre med henblik på registrering af eventuel nyresvækkelse (se pkt. 4.4).

*Patienter med nyreinsufficiens*

Fampridin er kontraindiceret til patienter med moderat og svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <50 ml/min.) (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Patienter med leverinsufficiens*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med leverinsufficiens.

*Pædiatrisk population*

Fampridins sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0-18 år er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data.

Administration

Fampridin ”Teva” er til oral brug.

Tabletten skal synkes hel. Den må ikke deles, knuses, opløses, suttes eller tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig behandling med andre lægemidler indeholdende fampridin (4-aminopyridin).
* Patienter med krampeanfald i anamnesen, eller som samtidig lider af krampeanfald.
* Patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <50 ml/min.).
* Samtidig brug af Fampridin ”Teva” med lægemidler, som hæmmer organisk kationstransporter 2 (OCT2), f.eks. cimetidin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risiko for krampeanfald

Behandling med fampridin øger risikoen for krampeanfald (se pkt. 4.8).

Fampridin bør administreres med forsigtighed ved tilstedeværelse af faktorer, som kan sænke tærsklen for krampeanfald.

Fampridin bør seponeres hos patienter, som får et krampeanfald under behandlingen.

Nyreinsufficiens

Fampridin udskilles uændret og primært gennem nyrerne. Patienter med nyreinsufficiens har højere plasmakoncentrationer, som associeres med øgede bivirkninger, især neurologiske bivirkninger. Det anbefales at evaluere nyrefunktionen inden behandlingen samt overvåge nyrernes funktion regelmæssigt under behandlingen hos alle patienter (især hos ældre, hvor nyrefunktionen kan være nedsat). Kreatininclearance kan vurderes vha. Cockroft-Gault-formlen.

Der bør udvises forsigtighed, når fampridin ordineres til patienter med let nyreinsufficiens eller til patienter, der tager lægemidler, som er substrater for OCT2, f.eks. carvedilol, propranolol og metformin.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføringen er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion). De fleste tilfælde opstod i løbet af den første behandlingsuge. Særlig opmærksomhed bør udvises ved behandling af patienter med allergiske reaktioner i anamnesen. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal Fampridin ”Teva” seponeres, og behandling må ikke påbegyndes igen.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Fampridin bør administreres med forsigtighed til patienter med kardiovaskulære symptomer som hjerterytmeforstyrrelser og sinoatriale eller atrioventrikulære ledningsforstyrrelser (disse virkninger ses ved overdosering). Der foreligger kun få data om sikkerhed for disse patienter.

Den øgede forekomst af svimmelhed eller balanceforstyrrelser set med fampridin kan resultere i en øget risiko for fald. Derfor bør patienter bruge ganghjælpemidler efter behov.

I kliniske studier blev der observeret et lavt antal hvide blodlegemer hos 2,1 % af fampridin- patienterne, *versus* 1,9 % af patienterne, der fik placebo. Der blev observeret infektioner i de kliniske studier (se pkt. 4.8), og en øget infektionshyppighed samt et nedsat immunrespons kan ikke udelukkes.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Samtidig behandling med andre lægemidler, der indeholder fampridin (4-aminopyridine), er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Fampridin elimineres hovedsageligt via nyrerne med en aktiv nyresekretion på cirka 60 % (se pkt. 5.2). OCT2 er den transporter, der er ansvarlig for den aktive sekretion af fampridin. Derfor er samtidig brug af fampridin og andre lægemidler, som hæmmer OCT2, f.eks. cimetidin, kontraindiceret (se pkt. 4.3), og samtidig brug af fampridin sammen med andre lægemidler, der er substrater af OCT2, eksempelvis carvedilol, propranolol og metformin, bør ske med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Interferon

Fampridin er blevet administreret samtidig med interferon-beta, og der er ikke observeret nogen farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.

Baclofen

Fampridin er blevet administreret samtidig med baclofen, og der er ikke observeret nogen farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af fampridin til gravide kvinder.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør fampridin undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om fampridin udskilles i mælken hos mennesker eller dyr. Fampridin anbefales ikke under amning.

Fertilitet

Der er ikke set nogen uønskede virkninger på fertiliteten i dyrestudier.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fampridin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da fampridin kan forårsage svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerheden ved fampridin er blevet vurderet i randomiserede, kontrollerede kliniske studier, i ublindede længerevarende studier og efter markedsføring.

De identificerede bivirkninger er overvejende neurologiske og inkluderer krampeanfald, søvnløshed, angst, balanceforstyrrelse, svimmelhed, paræsthesi, rysten, hovedpine og asteni. Dette stemmer overens med fampridins farmakologiske aktivitet. Den hyppigst forekommende bivirkning påvist i placebokontrollerede studier hos MS-patienter behandlet med fampridin i den anbefalede dosis er urinvejsinfektion (hos cirka 12 % af patienterne).

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasser og absolut hyppighed. Hyppighederne defineres som: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse****(SOC)** | **Bivirkning** | **Hyppighedskategori** |
| Infektioner og infestationer | Urinvejsinfektion1  | Meget almindelig |
| Influenza1 | Almindelig |
| Nasofaryngitis1 | Almindelig |
| Virusinfektion1 | Almindelig |
| Immunsystemet | Anafylaksi  | Ikke almindelig |
| Angioødem | Ikke almindelig |
| Overfølsomhed | Ikke almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | Insomni | Almindelig |
| Angst | Almindelig |
| Nervesystemet | Svimmelhed | Almindelig |
| Hovedpine | Almindelig |
| Balanceforstyrrelse | Almindelig |
| Vertigo | Almindelig |
| Paræstesi | Almindelig |
| Tremor | Almindelig |
| Krampeanfald3 | Ikke almindelig |
| Forværring af trigeminusneuralgi | Ikke almindelig |
| Hjerte | Palpitationer | Almindelig |
| Takykardi | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension2 | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø | Almindelig |
| Faryngeale smerter | Almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| Forstoppelse | Almindelig |
| Dyspepsi | Almindelig |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Ikke almindelig |
| Urticaria | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler ogbindevæv | Rygsmerter | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktionerpå administrationsstedet | Astheni | Almindelig |
| Brystgener2 | Ikke almindelig |

1 Se pkt. 4.4.

2 Disse symptomer blev observeret i forbindelse med overfølsomhed.

3 Se pkt. 4.3 og 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Overfølsomhed*

Efter markedsføringen er der indberettet overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi) i forbindelse med et eller flere af følgende symptomer: dyspnø, brystgener, hypotension, angioødem, udslæt og urticaria. For yderligere information om overfølsomhedsreaktioner, se pkt. 4.3 og 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Akutte symptomer på overdosering med fampridin var overensstemmende med stimulering af centralnervesystemet og inkluderede forvirring, rysten, diaforese, krampeanfald og amnesi.

Bivirkninger relateret til centralnervesystemet ved høje doser af 4-aminopyridin inkluderer svimmelhed, forvirring, krampeanfald, status epilepticus, ufrivillige og koreoatetoide bevægelser. Andre bivirkninger forårsaget af høje doser inkluderer tilfælde af hjertearytmi (f.eks. supraventrikulær takykardi og bradykardi) og ventrikulær takykardi som en konsekvens af potentiel QT-forlængelse. Der er også modtaget rapporter om hypertension.

Behandling

Patienter, som har taget en overdosis, skal gives passende understøttende behandling. Gentagne krampeanfald bør behandles med benzodiazepin, fenytoin eller anden egnet behandling af akutte krampeanfald.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til hospitaler og efter ordination af neurologer)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Farmakodynamisk virkning

Fampridin er en kaliumkanal-blokker. Ved blokering af kaliumkanaler reducerer fampridin lækagen af ionstrøm gennem disse kanaler og forlænger derved repolarisering og forstærker således dannelsen af aktionspotentialer i demyeliniserede axoner og den neurologiske funktion. Ved at forstærke dannelse af aktionspotentialet formodes det, at flere impulser ledes i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede bekræftende fase III-studier (MS-F203, MS-F204 og 218MS305). Andelen af patienter, der responderede, var uafhængig af samtidig immunmodulerende behandling (herunder interferoner, glatirameracetat, fingolimod og natalizumab). Fampridindosis var 10 mg 2 gange dagligt.

*Studierne MS-F203 og MS-F204*

Det primære endepunkt i studierne MS-F203 og MS-F204 var forbedring af ganghastighed målt ved T25FW (*Timed 25-foot Walk*), dvs. den tid det tager at gå ca. 7,5 m. En patient, der responderede, blev defineret som en patient, som konsistent havde hurtigere ganghastighed ved mindst tre besøg ud af fire mulige i den dobbeltblinde periode sammenlignet med den maksimale værdi blandt fem besøg uden behandling.

En betydelig større del af patienterne i behandling med fampridin var respondere i sammenligning med placebo (MS-F203: 34,8 % mod 8,3 %, p<0,001; MS-F204: 42,9 % mod 9,3 %, p<0,001).

Patienter, som viste respons på fampridin, øgede i gennemsnit ganghastigheden med 26,3 % mod 5,3 % af patienterne på placebo (p<0,001) (MS-F203) og 25,3 % mod 7,8 % (p<0,001) (MS-F204).

Forbedringen viste sig hurtigt (inden for uger) efter behandlingsstart.

Der blev observeret statistisk og klinisk betydningsfulde forbedringer i ganghastigheden målt vha. 12-punkts MS-gangskalaen (*12-item Multipel Sclerosis Walking Scale*).

**Tabel 1: Studierne MS-F203 og MS-F204**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| STUDIE\* | **MS-F203** |  | **MS-F204** |  |
|  |  |  |  |  |
|  | **Placebo** | **Fampridin** **10 mg 2 gange dagligt** | **Placebo** | **Fampridin** **10 mg 2 gange dagligt** |
| Antal patienter | 72 | 224 | 118 | 119 |
|  |  |  |  |  |
| **Konsistent****forbedring** | **8,3 %** | **34,8 %** | **9,3 %** | **42,9 %** |
| Forskel |  | **26,5 %**  |  | **33,5 %**  |
| CI95 % |  | 17,6 %, 35,4 %  |  | 23,2 %, 43,9 %  |
| p-værdi |  | <0,001  |  | <0,001  |
|  |  |  |  |  |
| **≥20 % forbedring**  | 11,1 %  | 31,7 % | 15,3 % | 34,5 % |
| Forskel |  | 20,6 %  |  | 19,2 %  |
| CI95 % |  | 11,1 %, 30,1 % |  | 8,5 %, 29,9 % |
| p-værdi |  | <0,001 |  | <0,001 |
| Ganghastighed Fod/sek. | Fod pr. sek. | Fod pr. sek. | Fod pr. sek. | Fod pr. sek. |
| *Baseline* | 2,04 | 2,02 | 2,21 | 2,12 |
| Endepunkt | 2,15 | 2,32 | 2,39 | 2,43 |
| Ændring | 0,11 | 0,30 | 0,18 | 0,31 |
| Forskel | 0,19 | 0,12 |
| p-værdi | 0,010 | 0,038 |
| Gennemsnitlig %-ændring | 5,24 | 13,88 | 7,74 | 14,36 |
| Forskel | 8,65 | 6,62 |
| p-værdi | <0,001 | 0,007 |
| MSWS-12-score (gennemsnit, sem)  |  |  |  |  |
| *Baseline* | 69,27 (2,22) | 71,06 (1,34) | 67,03 (1,90) | 73,81 (1,87) |
| Gennemsnitlig ændring | -0,01 (1,46) | -2,84 (0,878) | 0,87 (1,22) | -2,77 (1,20) |
| Forskel | 2,83 | 3,65 |
| p-værdi | 0,084 | 0,021 |
| LEMMT (gennemsnit, sem)(Manuel muskeltest for underekstremiteter)  |  |  |  |  |
| *Baseline* | 3,92 (0,070) | 4,01 (0,042) | 4,01 (0,054) | 3,95 (0,053) |
| Gennemsnitlig ændring | 0,05 (0,024) | 0,13 (0,014) | 0,05 (0,024) | 0,10 (0,024) |
| Forskel | 0,08 | 0,05 |
| p-værdi | 0,003 | 0,106 |
| Ashworth-score (En test for muskelspasticitet)  |  |  |  |  |
| *Baseline* | 0,98 (0,078) | 0,95 (0,047) | 0,79 (0,058) | 0,87 (0,057) |
| Gennemsnitlig ændring | -0,09 (0,037) | -0,18 (0,022) | -0,07 (0,033) | -0,17 (0,032) |
| Forskel | 0,10 | 0,10 |
| p-værdi | 0,021 | 0,015 |

*Studie 218MS305*

Studie 218MS305 blev udført med 636 patienter med multipel sklerose og nedsat gangevne. Varigheden af den dobbeltblinde behandling var 24 uger med opfølgning 2 uger efter behandlingsafslutning. Det primære endepunkt var forbedring i gangevnen målt som andelen af patienter, der opnåede en gennemsnitlig forbedring på ≥8 point i *baseline*-MSWS-12-scoren over 24 uger. I dette studie var der en signifikant behandlingsforskel med en større andel af fampridin-

behandlede patienter, der fremviste en forbedring i gangevnen, sammenlignet med patienter i placebo- gruppen (relativ risiko 1,38 (95 % CI: [1,06; 1,70]). Forbedringerne viste sig generelt i løbet af 2 til 4 uger efter behandlingsstart og forsvandt i løbet af 2 uger efter behandlingsophør.

Fampridin-behandlede patienter viste også en statistisk signifikant forbedring i TUG (*Timed Up and Go*)-testen, som er et mål for statisk og dynamisk balance og fysisk mobilitet. For dette sekundære endepunkt opnåede en større andel af fampridin-behandlede patienter en ≥15 % gennemsnitlig forbedring i *baseline*-TUG-hastighed i løbet af en 24-ugers periode sammenlignet med placebo- gruppen. Forskellen i Bergs balanceskala (BBS, et mål for statisk balance) var ikke statistisk signifikant.

Endvidere viste patienter behandlet med fampridin en statistisk signifikant gennemsnitlig forbedring fra *baseline* i fysisk score på MSIS-29-skalaen (*Multiple Sclerosis Impact Scale*) (LSM-forskel -3,31, p<0,001) sammenlignet med placebo-gruppen.

**Tabel 2: Studie 218MS305**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **I en periode på 24 uger** | **Placebo** **n = 318\*** | **Fampridin 10 mg****2 gange dagligt****N = 315\*** | **Forskel (95 % CI)*****p*-værdi** |
| Andel af patienter med gennemsnitlig forbedring på≥8 point i *baseline*-MSWS-12-score | 34 % | 43 % | Risikoforskel: 10,4 %(3 %; 17,8 %)0,006 |
| **MSWS-12-score***Baseline*Forbedring fra *baseline* | 65,4-2,59 | 63,6-6,73 | LSM: -4,14(-6,22; -2,06)<0,001 |
| **TUG**Andel af patienter med gennemsnitlig forbedring på≥15 % i TUG-hastighed | 35 % | 43 % | Risikoforskel: 9,2 %(0,9 %; 17,5 %)0,03 |
| **TUG***Baseline*Forbedring fra *baseline* | 27,1-1,94 | 24,9-3,3 | LMS: -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* | 40,21,34 | 40,61,75 | LSM: 0,41(-0,13; 0,95)0,141 |

\**Intent to treat*-population = 633; LMS = Mindste kvadraters gennemsnit (*Least Square Mean*).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multipel sklerose med gangbesvær (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oralt administreret fampridin absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Fampridin har et snævert terapeutisk indeks. Fampridin-depottabletternes absolutte biotilgængelighed er ikke blevet vurderet, men den relative biotilgængelighed (sammenlignet med en vandig oral opløsning) er 95 %. Fampridin-depottabletten har en forsinkelse i absorptionen af fampridin, som viser sig i form af en langsommere stigning til en lavere *peak*-værdi, uden at påvirke absorptionsgraden.

Når fampridin-depottabletterne indtages i forbindelse med et måltid, er reduceringen i arealet under kurven for plasmakoncentration-tid (AUC0-∞) for fampridin cirka 2-7 % (10 mg dosis). Den lille reducering i AUC forventes ikke at forårsage en reducering i den terapeutiske effektivitet. Cmax øges dog med 15-23 %. Der er et tydeligt forhold mellem Cmax og dosisrelaterede bivirkninger, og derfor anbefales det ikke at tage fampridin i forbindelse med et måltid (se pkt. 4.2).

Fordeling

Fampridin er et fedtopløseligt aktivt stof, som let passerer blod-hjernebarrieren. Fampridin bindes stort set ikke til plasmaproteiner (bindingsfraktionen varierede mellem 3-7 % i humant plasma). Fampridin har en fordelingsvolumen på cirka 2,6 l/kg.

Fampridin er ikke substrat for P-glykoprotein.

Biotransformation

Fampridin metaboliseres hos mennesker ved iltning til 3-hydroxy-4-aminopyridin og konjugeres yderligere til 3-hydroxy-4-aminopyridinsulfat. Der blev ikke observeret farmakologisk aktivitet for fampridinmetabolitterne mod udvalgte kaliumkanaler *in vitro*.

3-hydroxylation af fampridin til 3-hydroxy-4-aminopyridin af humane levermikrosomer så ud til at blive katalyseret af cytochrom P450 2E1 (CYP2E1).

Der var evidens for en direkte hæmning af CYP2E1 forårsaget af fampridin ved 30 μM (cirka 12 % hæmning), hvilket er cirka 100 gange så meget som den gennemsnitlige plasma- fampridinkoncentration målt for 10 mg tabletten.

Behandlingen af dyrkede humane hepatocytter med fampridin havde ringe eller ingen virkning på induktionen af CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1- eller CYP3A4/5-enzymaktiviteter.

Elimination

Fampridin udskilles overvejende gennem nyrerne, og cirka 90 % af dosis udskilles i urinen som oprindeligt aktivt stof inden for 24 timer. Nyreclearance (CLR 370 ml/min.) er væsentlig større end den glomerulære filtrationrate på grund af kombineret glomerulær filtration og aktiv udskillelse ved hjælp af den renale OCT2-transporter. Udskillelse gennem fæces udgør under 1 % af den administrerede dosis.

Fampridin er karakteriseret ved lineær (dosisproportional) farmakokinetik med en endelig halveringstid for udskillelse på cirka 6 timer. Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og, i mindre udstrækning, arealet under kurven for plasmakoncentration-tid (AUC) stiger proportionalt med dosis. Der er intet, der tyder på klinisk relevant ophobning af fampridin taget i den anbefalede dosis hos patienter med fuld nyrefunktion. Hos patienter med nyreinsufficiens ses ophobningen i forhold til graden af nyreinsufficiens.

Særlige populationer

*Ældre*

Fampridin udskilles overvejende uændret gennem nyrerne, og da det er kendt, at kreatininclearance falder med alderen, anbefales det at overvåge nyrefunktionen hos ældre (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen tilgængelige data.

*Patienter med nyreinsufficiens*

Fampridin udskilles overvejende som uændret aktivt stof gennem nyrerne, og derfor bør nyrefunktionen undersøges hos patienter, hvor funktionen kan være svækket. Patienter med let nyreinsufficiens kan forventes at have cirka 1,7 til 1,9 gange så stor en fampridinkoncentration, som den, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. Fampridin må ikke administreres til patienter med moderat og svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er udført toksicitetsstudier af fampridin med gentagen oral dosering hos forskellige dyrearter.

Bivirkningerne over for oralt administreret fampridin blev hurtigt observeret, oftest inden for de første to timer efter dosisadministration. De kliniske tegn, som var tydelige efter store enkeltdoser eller gentagne mindre doser, lignede hinanden hos alle undersøgte arter og inkluderede rysten, kramper, ataksi, dyspnø, udvidede pupiller, svækkelse, unormal stemmeføring, øget respiration, og øget spytsekretion. Der blev også observeret anormal gang og øget irritabilitet. Disse kliniske tegn var ikke uventede og repræsenterer overdrevne farmakologiske effekter af fampridin. Der blev herudover observeret enkelte tilfælde af fatal urinvejsobstruktion hos rotter. Den kliniske relevans af disse fund er endnu ikke klarlagt, men en årsagssammenhæng med fampridinbehandlingen kan ikke udelukkes.

I reproduktionstoksicitetsstudier på rotter og kaniner blev der observeret nedsat vægt og levedygtighed hos fostre og afkom ved toksiske doser hos moderen. Der sås dog ikke øget risiko for misdannelser eller uønskede virkninger på fertiliteten.

I en gruppe *in vitro-* og *in vivo-*studier viste fampridin ikke noget mutagent, klastogent eller karcinogent potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Hypromellose

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevarings­temperaturen.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

AL/PVC/PVDC-aluminiumblistre og -enkeltdosisblistre.

OPA/AL/PE-aluminiumblistre og -enkeltdosisblistre med calciumoxid-tørremiddel.

Pakningsstørrelser

Blistre med 28 og 56 tabletter og enkeltdosisblistre med 28×1 og 56×1 tabletter.

Multipakning indeholdende 196 (2 pakker med 98) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Tyskland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64545

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. marts 2025