

26. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fampridine "Newbury", depottabletter**

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

32774

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fampridine "Newbury"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 10 mg fampridin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Offwhite, filmovertrukket, oval, bikonveks 13 × 8 mm tablet med flad kant.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fampridine "Newbury" 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 Fampridine "Newbury" er receptpligtigt 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 "Newbury" bør ikke tages hyppigere eller i højere doser end anbefalet (se pkt. 4.4). Tabletterne skal ikke indtages i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2).

*Glemt dosis*

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

Påbegyndelse og evaluering af behandlingen med Fampridine "Newbury"

* Indledende ordination bør begrænses til to til fire ugers behandling, idet de kliniske fordele normalt vil kunne observeres inden for to til fire uger efter påbegyndelse af behandling med Fampridine "Newbury".
* Vurdering af gangevnen, f.eks. 25-fods-testen (*Timed 25 Foot Walk*; T25FW) eller 12-punkts multipel sklerose-gangskalaen (*12-item 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 seponeres.
* Dette lægemiddel bør seponeres, såfremt patienten ikke oplever nogen fordele.

Reevaluering af behandlingen med Fampridine "Newbury"

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 dette lægemiddel og gennemførelse af en vurdering af gangevnen. Fampridine "Newbury" bør seponeres, såfremt patienten ikke længere oplever nogen fordel af behandlingen.

***Særlige populationer***

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Fampridin er kontraindiceret til patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance< 50 ml/min.) (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Fampridine "Newburys" sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Fampridine "Newbury" er til oral anvendelse.

Tabletten skal synkes hel. Den må ikke deles, knuses, opløses, suttes eller tygges, da dette kan øge risikoen for bivirkninger.

**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 svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min.).

Samtidig brug af Fampridine "Newbury" med lægemidler, som hæmmer organisk kationtransporter 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).

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

Behandlingen med Fampridine "Newbury" bør afbrydes hos patienter, som får et krampeanfald under behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Fampridin udskilles uændret og primært gennem nyrerne. Patienter med nedsat nyrefunktion 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 svækket). Kreatininclearance kan vurderes vha. Cockroft-Gault-formlen.

Der bør udvises forsigtighed, når Fampridine "Newbury" ordineres til patienter med let nedsat nyrefunktion 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 eller anden alvorlig allergisk reaktion, skal dette lægemiddel seponeres, og behandling med dette lægemiddel 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 ca. 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 f.eks. carvedilol, propranolol og metformin (se pkt. 4.4) bør ske med forsigtighed.

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 brugen af Fampridine "Newbury" undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om fampridin udskilles i mælken hos mennesker og dyr. Fampridine "Newbury" 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.

Fampridine "Newbury" påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, fordi 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, paræstesi, rysten, hovedpine og asteni. Dette stemmer overens med fampridins farmakologiske aktivitet. Den største hyppighed af bivirkninger påvist i placebokontrollerede studier hos MS-patienter behandlet med fampridin i den anbefalede dosis er urinvejsinfektion (hos ca. 12 % af patienterne).

Bivirkningerne er anført nedenfor efter organklasser 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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MeDRA-systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighedskategori** |
| Infektioner og infestationer | Urinvejsinfektion1  Influenza1  Nasofaryngitis1  Virusinfektion1 | Meget almindelig  Almindelig  Almindelig  Almindelig |
| Immunsystemet | Anafylaksi  Angioødem  Overfølsomhed | Ikke almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnløshed  Angst | Almindelig  Almindelig |
| Nervesystemet | Svimmelhed  Hovedpine  Balanceforstyrrelse  Vertigo  Paræstesi  Rysten  Krampeanfald2  Trigeminusneuralgi3 | Almindelig  Almindelig  Almindelig  Almindelig  Almindelig  Almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig |
| Hjerte | Palpitationer  Takykardi | Almindelig  Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension4 | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø  Smerter i svælget | Almindelig  Almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme  Opkastning  Forstoppelse  Fordøjelsesbesvær | Almindelig  Almindelig  Almindelig  Almindelig |
| Hud og subkutane væv | Udslæt  Urticaria | Ikke almindelig  Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Rygsmerter | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni  Brystgener4 | Almindelig  Ikke almindelig |

1 Se pkt. 4.4

2 Se pkt. 4.3 og 4.4

3 Omfatter både *de novo*-symptomer og forværring af eksisterende trigeminusneuralgi

4 Disse symptomer blev observeret i forbindelse med overfølsomhed

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](http://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**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, ATC-kode: N07XX07

Farmakodynamisk virkning

Fampridine "Newbury" er en kaliumkanalblokker. Ved blokering af kaliumkanaler reducerer fampridin ionstrømmen 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). Dosis af fampridin 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, 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 i den dobbeltblinde periode sammenlignet med den maksimale ganghastighed 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 % *vs.* 8,3 %, p < 0,001; MS-F204: 42,9 % *vs.* 9,3 %, p < 0,001).

Patienter, som viste respons på fampridin, øgede i gennemsnit ganghastigheden med 26,3 % *vs.* 5,3 % af patienterne på placebo (p < 0,001) (MS-F203) og 25,3 % *vs.* 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 %** |
| Difference | **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 placebogruppen (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 placebogruppen. 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 placebogruppen.

*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* (sek.) | 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* | 40,2  1,34 | 40,6  1,75 | LSM:0,41  (0,13; 0,95)  0,141 |

\**Intent to treat-*population = 663; LMS = Mindste kvadraters gennemsnit *(Least Square Mean)*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder fampridin, 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 "Newbury" i forbindelse med et måltid (se pkt. 4.2).

Fordeling

Fampridin er et fedtopløseligt aktivt stof, som let passerer blod-hjerne-barrieren. Fampridin bindes stort set ikke til plasmaproteiner (bindingsfraktionen varierede mellem 3-7 % i humant plasma). Fampridin har en fordelingsvolumen på ca. 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 fampridin-metabolitterne 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 (ca. 12 % hæmning), hvilket er ca. 100 gange så meget som den gennemsnitlige plasmakoncentration af fampridin 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 ca. 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 udviser lineær (dosisproportional) farmakokinetik med en endelig halveringstid for udskillelse på ca. 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 nedsat nyrefunktion ses ophobningen i forhold til graden af nedsat nyrefunktion.

*Særlige populationer*

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

Der er ingen tilgængelige data.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Fampridin udskilles overvejende som uændret aktivt stof gennem nyrerne, og derfor bør nyrefunktionen undersøges hos patienter, hvor funktionen kan være svækket. Patienter med let nedsat nyrefunktion kan forventes at have ca. 1,7 til 1,9 gange så stor en fampridin-koncentration, som den, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. Fampridine "Newbury" må ikke administreres til patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion (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 observeredes hurtigt, oftest inden for de første 2 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 åndedrætsfrekvens 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 fampridin-behandlingen kan ikke udelukkes.

I reproduktionstoksicitetsstudier hos 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

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC-aluminiumblistere.

Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Newbury Pharmaceuticals AB

Medicon Village

Scheele Torget 1

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67073

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-