

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fampridine Xiromed 10 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg fampridine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Een witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tablet van 13 x 8 mm waarvan de ene kant bedrukt is met L10 en de andere zijde onbedrukt is.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fampridine Xiromed is geïndiceerd voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Fampridine Xiromed mag uitsluitend plaatsvinden op voorschrift en onder supervisie van artsen die ervaring hebben met de behandeling van MS.

Dosering

De aanbevolen dosis is tweemaal daags een tablet van 10 mg, met 12 uur tussenpauze (een tablet 's ochtends en een tablet 's avonds). Fampridine Xiromed mag niet vaker of in een hogere dosis worden toegediend dan wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4). De tabletten moeten zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Fampridine Xiromed-behandeling starten en evalueren

- Fampridine Xiromed dient aanvankelijk slechts voor de duur van twee tot vier weken te worden voorgeschreven omdat klinische voordelen over het algemeen binnen twee tot vier weken na het starten met Fampridine Xiromed kunnen worden vastgesteld
- Een beoordeling van het loopvermogen, bijv. de Timed 25 Foot Walk (T25FW) of de uit 12 items bestaande Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), wordt aanbevolen om verbetering binnen twee tot vier weken te beoordelen. Indien geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met Fampridine Xiromed worden gestaakt.
- De behandeling met Fampridine Xiromed moet worden gestaakt indien de patiënt geen verbetering meldt.

Opnieuw evalueren van de behandeling met Fampridine Xiromed

Als een verslechtering van het loopvermogen wordt waargenomen, moet de arts overwegen de behandeling te onderbreken zodat de voordelen van Fampridine Xiromed nogmaals kunnen worden beoordeeld (zie boven). Tijdens de herbeoordeling moet de toediening van Fampridine Xiromed tijdelijk worden stopgezet en moet de beoordeling van het loopvermogen worden herhaald. De

behandeling met Fampridine Xiromed moet worden gestaakt als het lopen van de patiënt geen verbetering meer vertoont.

Overgeslagen dosis

Het gebruikelijke doseringsregime moet altijd worden gevolgd. Als een dosis is vergeten, mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

Ouderen

Bij ouderen moet de nierfunctie worden gecontroleerd voordat de behandeling met Fampridine Xiromed wordt gestart. Het wordt aanbevolen bij ouderen de nierfunctie te monitoren om een eventuele nierfunctiestoornis vast te kunnen stellen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Fampridine Xiromed is gecontra-indiceerd voor patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <50 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Voor patiënten met leverfunctiestoornissen is aanpassing van de dosis niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fampridine Xiromed bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Fampridine Xiromed is voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt. De tablet mag niet worden gebroken, geplet, opgelost, opgezogen of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die fampridine (4-aminopyridine) bevatten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen of met toevallen in de huidige anamnese.

Patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <50 ml/min).

Gelijktijdig gebruik van Fampridine Xiromed met geneesmiddelen die een remmer zijn van de Organic Cation Transporter 2 (OCT2), bijvoorbeeld cimetidine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op toevallen

Door behandeling met fampridine neemt het risico op een toeval toe (zie rubriek 4.8).

Fampridine Xiromed moet met voorzichtigheid worden toegediend indien er sprake is van factoren die zorgen voor een lagere drempel voor het optreden van toevallen.

Fampridine Xiromed moet worden gestaakt bij patiënten die tijdens de behandeling een toeval krijgen.

Nierfunctiestoornis

Fampridine Xiromed wordt primair ongewijzigd uitgescheiden door de nieren. Patiënten met een nierfunctiestoornis hebben hogere plasmaconcentraties die in verband worden gebracht met een toename van bijwerkingen, in het bijzonder van neurologische effecten. Voor alle patiënten wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan de behandeling wordt bepaald en regelmatig tijdens de

behandeling wordt gemonitord (in het bijzonder bij ouderen bij wie de nierfunctie verminderd kan zijn). De creatinineklaring kan worden geschat met behulp van de Cockroft-Gaultformule.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Fampridine Xiromed wordt voorgeschreven aan patiënten met een lichte nierfunctiestoornis of aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die substraten zijn van OCT2, bijvoorbeeld carvedilol, propranolol en metformine.

Overgevoeligheidsreacties

In post-marketingervaring zijn ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie) gemeld. De meerderheid van deze gevallen deed zich binnen de eerste week van de behandeling voor. Aan patiënten met een medische geschiedenis van allergische reacties moet bijzondere aandacht worden besteed. Als een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de behandeling met Fampridine Xiromed worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart.

Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Voorzichtigheid moet worden betracht bij toediening van Fampridine Xiromed aan patiënten met cardiovasculaire symptomen van hartritmestoornissen en sinoatriale of atrioventriculaire geleidingsstoornissen (deze effecten worden waargenomen bij een overdosis). Er zijn slechts beperkte veiligheidsgegevens over deze patiënten beschikbaar.

Bij gebruik van Fampridine Xiromed is een toename waargenomen van de incidentie van duizeligheid en evenwichtsstoornissen; dit kan leiden tot een verhoogd risico op vallen. Patiënten moeten daarom loophulpmiddelen gebruiken indien nodig.

Tijdens klinische onderzoeken werden lage witte bloedcelltellingen waargenomen bij 2,1% van de patiënten met fampridine versus 1,9% van de patiënten die placebo ontvingen. Tijdens de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8) werden infecties waargenomen, en een verhoogd infectiepercentage en aantasting van de immuunrespons kunnen niet worden uitgesloten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die fampridine (4-aminopyridine) bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Fampridine wordt voornamelijk via de nieren geëlimineerd waarbij de actieve niersecretie verantwoordelijk is voor ongeveer 60% (zie rubriek 5.2). OCT2 is het transporteiwit dat verantwoordelijk is voor de actieve secretie van fampridine. Derhalve is het gelijktijdig gebruik van fampridine in combinatie met geneesmiddelen die OCT2 remmen, bijvoorbeeld cimetidine, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet voorzichtigheid worden betracht met het gelijktijdige gebruik van fampridine in combinatie met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT2, bijvoorbeeld carvedilol, propranolol en metformine (zie rubriek 4.4).

Interferon: fampridine werd gelijktijdig met interferon- β toegediend en er werd geen farmacokinetische wisselwerking tussen de geneesmiddelen waargenomen.

Baclofen: fampridine werd gelijktijdig met baclofen toegediend en er werd geen farmacokinetische wisselwerking tussen de geneesmiddelen waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van fampridine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Fampridine Xiromed te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fampridine in de moedermelk of in dierlijke melk wordt uitgescheiden. Het gebruik van Fampridine Xiromed door vrouwen die borstvoeding geven wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Bij experimenteel onderzoek op dieren zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fampridine Xiromed heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fampridine is beoordeeld in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek, in open-label studies en in de post-marketing setting.

De gevonden bijwerkingen zijn meestal neurologisch en omvatten toevallen, slapeloosheid, angst, evenwichtsstoornis, duizeligheid, paresthesie, tremor, hoofdpijn en asthenie. Dit is consistent met de farmacologische activiteit van fampridine. De hoogste incidentie van bijwerkingen die zijn gevonden in placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij multiple-sclerose patiënten met fampridine gegeven in de aanbevolen dosis, wordt gemeld als urineweginfectie (bij ongeveer 12% van de patiënten).

De bijwerkingen worden hieronder gepresenteerd naar systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie ¹	Zeer vaak
	Griep ¹	Vaak
	Nasofaryngitis ¹	Vaak
	Virale infectie ¹	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Soms
	Angio-oedeem	Soms
	Overgevoeligheid	Soms
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Vaak
	Angst	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Evenwichtsstoornis	Vaak
	Vertigo	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Tremor	Vaak
	Toeval ²	Soms
	Trigeminus neuralgie ³	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Vaak
	Tachycardie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ⁴	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak
	Faryngolaryngeale pijn	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
	Constipatie	Vaak

MedDRA systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie categorie
	Dyspepsie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash Urticaria	Soms Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie Borstongemak ²	Vaak Soms

¹ Zie rubriek 4.4

² Zie rubriek 4.3 en 4.4

³ Omvat zowel *de novo* symptomen en exacerbatie van bestaande trigeminus neuralgie

⁴ Deze symptomen werden waargenomen in de context van overgevoeligheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

In post-marketingervaring zijn overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie) gemeld die optraden met één of meer van de volgende symptomen: dyspneu, borstongemak, hypotensie, angio-oedeem, rash en urticaria. Voor verdere informatie over overgevoeligheidsreacties wordt verwezen naar rubrieken 4.3 en 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute symptomen van overdosis met fampridine waren consistent met excitatie van het centrale zenuwstelsel en omvatten verwardheid, trillerigheid, diaforese, toevallen en amnesie.

Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel bij hoge doses 4-aminopyridine zijn onder andere duizeligheid, verwardheid, toevallen, status epilepticus, onwillekeurige en choreoathetotische bewegingen. Andere bijwerkingen bij hoge doses waren gevallen van hartaritmie (bijvoorbeeld supraventriculaire tachycardie en bradycardie) en ventriculaire tachycardie als gevolg van mogelijke QT-verlenging. Meldingen van hypertensie zijn ook ontvangen.

Behandeling

Patiënten die overdoseren moeten ondersteunende zorg krijgen. Herhaaldelijk voorkomen van toevallen moet worden behandeld met benzodiazepine, fenytoïne of andere geschikte acute antiepilepsiebehandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen voor het centrale zenuwstelsel, ATC-code: N07XX07.

Farmacodynamische effecten

Fampridine Xiromed is een kaliumkanaalblokker. Door het blokkeren van kaliumkanalen vermindert Fampridine Xiromed de lekkage van ionenstroom door deze kanalen, waarbij het de repolarisatie verlengt en zo de actiepotentiaalvorming in gedemyeliniseerde axonen en de neurologische functie

verbetert. Het is aannemelijk dat door het verbeteren van de actiepotentiaalvorming meer impulsen zouden kunnen worden geleid in het centrale zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn drie fase III-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde bevestigingsstudies, (MSF203 en MS-F204 en 218MS305) uitgevoerd. Het percentage responders was onafhankelijk van gelijktijdige immunomodulatoire therapie (waaronder interferonen, glatirameeracetaat, fingolimod en natalizumab). De dosis fampridine was 10 mg tweemaal daags (BID).

Studies MS-F203 en MS-F204

Het primaire eindpunt in de studies MS-F203 en MS-F204 was het percentage responders met betrekking tot loopsnelheid zoals gemeten door de Timed 25-foot Walk (T25FW). Een responder werd gedefinieerd als een patiënt die consistent een hogere loopsnelheid had gedurende tenminste drie bezoeken van een mogelijk aantal van vier tijdens de dubbelblinde periode, vergeleken met de maximumwaarde uit vijf bezoeken wanneer de patiënt niet werd behandeld.

Een significant groter percentage van met fampridine behandelde patiënten was responder vergeleken met placebo (MS-F203: 34,8% vs. 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% vs. 9,3%, $p < 0,001$).

Patiënten die reageerden op fampridine verhoogden hun loopsnelheid met gemiddeld 26,3% vs. 5,3% op placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) en 25,3% vs. 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). De verbetering bleek snel (binnen weken) na de start van fampridine.

Statistisch en klinisch belangrijke verbeteringen in het lopen werden gezien, zoals gemeten door middel van de uit 12 items bestaande Multiple Sclerosis Walking Scale.

Tabel 1: Studies MS-F203 en MS-F204

STUDIE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridine 10 mg BID	Placebo	Fampridine 10 mg BID
aantal proefpersonen	72	224	118	119
Consistente verbetering	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Vershil		26,5%		33,5%
BI _{95%}		17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%
P-waarde		< 0,001		< 0,001
≥ 20% verbetering	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Vershil		20,6%		19,2%
BI _{95%}		11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%
P-waarde		<0,001		<0,001
Loopsnelheid Feet/sec	Ft per sec	Ft per sec	Ft per sec	Ft per sec
Baseline	2,04	2,02	2,21	2,12
Eindpunt	2,15	2,32	2,39	2,43
Verandering	0,11	0,30	0,18	0,31
Vershil	0,19		0,12	
p-waarde	0,010		0,038	
Gemiddeld % verandering	5,24	13,88	7,74	14,36
Vershil	8,65		6,62	
p-waarde	< 0,001		0,007	
MSWS-12-score (gem., sem)				
Baseline	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Gemiddelde verandering	-0,01 (1,46) --	2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	2,77 (1,20)
Vershil	2,83		3,65	
p-waarde	0,084		0,021	
LEMMT (gem., sem)				

STUDIE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridine 10 mg BID	Placebo	Fampridine 10 mg BID
(Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Baseline	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Gemiddelde verandering	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Vershil	0,08		0,05	
p-waarde	0,003		0,106	
Ashworth Score (een test voor spierspasticiteit)				
Baseline	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Gemiddelde verandering	0,09 (0,037)	0,18 (0,022)	0,07 (0,033)	0,17 (0,032)
Vershil	0,10		0,10	
p-waarde	0,021		0,015	

BID = tweemaal daags

Studie 218MS305

Studie 218MS305 werd uitgevoerd bij 636 patiënten met multipale sclerose en loopbeperking. De duur van de dubbelblinde behandeling was 24 weken met een follow-up 2 weken na afloop van de behandeling. Het primaire eindpunt was een verbetering in het loopvermogen, gemeten als het percentage patiënten dat over een periode van 24 weken een gemiddelde verbetering van ≥ 8 punten bereikte ten opzichte van de uitgangswaarde van de MSWS-12-score. In deze studie was er een statistisch significant behandelingsverschil, met een groter percentage van met fampridine behandelde patiënten die een verbetering in het loopvermogen vertoonden, ten opzichte van met placebo behandelde patiënten (relatief risico van 1,38 (95% BI: [1,06, 1,70])). Verbeteringen deden zich over het algemeen binnen 2 tot 4 weken na aanvang van de behandeling voor en verdwenen binnen 2 weken na het stoppen met de behandeling.

Met fampridine behandelde patiënten vertoonden ook een statistisch significante verbetering in de Timed Up and Go (TUG) test, een maat voor statisch en dynamisch evenwicht en fysieke mobiliteit. In dit secundaire eindpunt bereikte over een periode van 24 weken een groter percentage van met fampridine behandelde patiënten $\geq 15\%$ gemiddelde verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde van de TUG-snelheid, in vergelijking met placebo. Het verschil in de Berg Balance Scale (BBS; een maat voor statisch evenwicht) was niet statistisch significant.

Bovendien vertoonden patiënten die werden behandeld met fampridine een statistisch significante gemiddelde verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo in de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) fysieke score (LSM-verskil -3,31, $p < 0,001$).

Tabel 2: Studie 218MS305

Over een periode van 24 weken	Placebo N = 318*	Fampridine 10 mg BID N = 315*	Vershil (95% BI) p - waarde
Percentage patiënten met gemiddelde verbetering van ≥ 8 punten en opzichte van de uitgangswaarde van de MSWS-12-score	34%	43%	Risico verschil: 10,4% (3% ; 17,8%) 0,006
MSWS-12 score Uitgangswaarde Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 ; -2,06) <0,001

Over een periode van 24 weken	Placebo N = 318*	Fampridine 10 mg BID N = 315*	Vershil (95% BI) p - waarde
TUG Percentage patiënten met gemiddelde verbetering van $\geq 15\%$ in TUG-snelheid	35%	43%	Risicovershil: 9,2% (0,9% ; 17,5%) 0,03
TUG Uitgangswaarde Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85 ; 0,12) 0,07
MSIS-29 fysieke score Uitgangswaarde Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde	55,3 -4,68	52,4 -8,00	LSM: -3,31 (-5,13 ; -1,50) <0,001
BBS score Uitgangswaarde Verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde	40,2 1,34	40,6 1,75	LSM: 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

*Intent-to-treat populatie = 633; LSM = kleinste-kwadraten-gemiddelde; BID = tweemaal daags

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat fampridine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose met loopbeperking (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Oraal toegediende fampridine wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Fampridine heeft een nauwe therapeutische index. De absolute biologische beschikbaarheid van fampridine tabletten met verlengde afgifte is niet vastgesteld, maar de relatieve biologische beschikbaarheid (zoals vergeleken met een waterige oplossing voor oraal gebruik) is 95%. De Fampridine Xiromed tablet met verlengde afgifte heeft een vertraging in de absorptie van fampridine die wordt gemanifesteerd door een tragere stijging naar een lagere piekconcentratie, zonder enig effect op de mate van absorptie.

Als fampridine tabletten met verlengde afgifte worden ingenomen met voedsel, is de vermindering in het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ($AUC_{0-\infty}$) van fampridine ongeveer 2-7% (10 mg dosis). De geringe vermindering in AUC zal naar verwachting geen vermindering veroorzaken in de therapeutische werkzaamheid. De C_{max} stijgt echter met 15-23%. Omdat er een duidelijk verband bestaat tussen de C_{max} en dosisgerelateerde bijwerkingen, wordt aanbevolen om fampridine zonder voedsel in te nemen (zie rubriek 4.2).

Distributie:

Fampridine is een in vet oplosbaar geneesmiddel dat de bloed-hersenbarrière gemakkelijk passeert. Fampridine is grotendeels ongebonden aan plasma-eiwitten (gebonden fractie varieerde tussen 3-7% in humaan plasma). Fampridine heeft een distributievolume van ongeveer 2,6 l/kg. Fampridine is geen substraat voor P-glycoproteïne.

Biotransformatie:

Fampridine wordt bij de mens gemetaboliseerd door oxidatie aan 3-hydroxy-4-aminopyridine en verder geconjugeerd aan het 3-hydroxy-4-aminopyridinesulfaat. Er werd geen farmacologische activiteit gevonden voor de fampridinemetabolieten tegen geselecteerde kaliumkanalen *in vitro*.

De 3-hydroxylatie van fampridine naar 3-hydroxy-4-aminopyridine door humane levermicrosomen leek te worden gekatalyseerd door cytochroom-P450-2E1 (CYP2E1).

Er was bewijs van directe remming van CYP2E1 door fampridine bij 30 µM (ongeveer 12% remming) wat ongeveer 100 maal de gemiddelde fampridineconcentratie in plasma is, gemeten voor de tablet van 10 mg.

Behandeling van gekweekte humane hepatocyten met fampridine had weinig of geen effect op de inductie van de enzymactiviteit van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 en CYP3A4/5.

Eliminatie:

De belangrijkste eliminatieroute voor fampridine is renale excretie, met ongeveer 90% van de dosis teruggevonden in urine als onveranderde werkzame stofbinnen 24 uur. De renale klaring (CLR 370 ml/min) is aanzienlijk groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid als gevolg van gecombineerde glomerulaire filtratie en actieve excretie door het renale transporteiwit OCT2. Fecale excretie is verantwoordelijk voor minder dan 1% van de toegediende dosis.

Fampridine wordt gekenmerkt door lineaire (dosisproportionele) farmacokinetische eigenschappen met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De maximumplasmaconcentratie (C_{max}) en, in mindere mate, het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) stijgen evenredig met de dosis.

Er is geen bewijs van klinisch relevante accumulatie van fampridine, genomen in de aanbevolen dosis, bij patiënten met een volledige nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis treedt accumulatie op naar gelang de mate van stoornis.

Speciale populaties

Ouderen

Fampridine wordt primair ongewijzigd uitgescheiden door de nieren en omdat bekend is dat de creatinineklaring met de leeftijd afneemt, wordt monitoring van de nierfunctie bij oudere patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar

Patiënten met verminderde nierfunctie

Fampridine wordt primair als onveranderde werkzame stof geëlimineerd door de nieren en daarom moet de nierfunctie worden gecontroleerd bij patiënten van wie de nierfunctie belemmerd zou kunnen zijn. Patiënten met lichte nierfunctiestoornis hebben naar verwachting ongeveer 1,7 tot 1,9 maal de fampridineconcentraties bereikt door patiënten met een normale nierfunctie. Fampridine Xiromed mag niet worden toegediend aan patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Fampridine werd bestudeerd in toxiciteitsstudies met herhaalde orale doses bij verscheidene diersoorten.

Ongewenste reacties op oraal toegediend fampridine traden snel op, het vaakst binnen de eerste 2 uur na de dosering. De klinische verschijnselen die evident waren na hoge enkelvoudige doses of herhaalde lagere doses waren gelijk bij alle bestudeerde soorten en omvatten tremors, convulsies, ataxie, dyspneu, verwijde pupillen, prostratie, abnormale vocalisatie, versnelde ademhaling en speekselvloed. Abnormaal lopen en hyperexcitabiliteit werden ook waargenomen. Deze klinische verschijnselen waren niet onverwacht en vertegenwoordigen een versterkte farmacologie van fampridine. Bovendien werden bij ratten individuele gevallen waargenomen van fatale urinewegobstructies. De klinische relevantie van deze bevindingen moet nog worden opgehelderd, maar causaal verband met fampridinebehandeling kan niet worden uitgesloten.

Bij reproductietoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen werden verminderd gewicht en levensvatbaarheid waargenomen van foetussen en nakomelingen bij maternaal toxische doses. Er werd echter geen verhoogd risico op misvormingen of nadelige effecten op de vruchtbaarheid opgemerkt.

In een batterij van studies *in vitro* en *in vivo* vertoonde fampridine geen potentieel voor mutageniteit, clastogeniteit of carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies>

Aluminium/aluminium blisterverpakking (PA/Aluminium/PE/Aluminium) waar de folie eenvoudig vanaf kan worden getrokken, met een droogmiddellaag, verpakt in doosjes van:

14 tabletten met verlengde afgifte
28 tabletten met verlengde afgifte
56 tabletten met verlengde afgifte
98 tabletten met verlengde afgifte

14 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking) tabletten met verlengde afgifte
28 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking) tabletten met verlengde afgifte
56 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking) tabletten met verlengde afgifte
98 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking) tabletten met verlengde afgifte

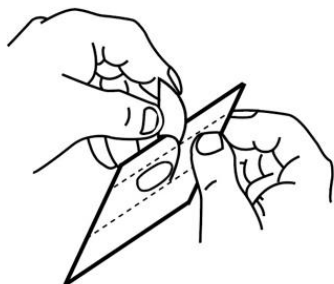
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

Instructies voor het openen van de blisterverpakking:

1. Verwijder één blisterverpakking door de perforaties af te scheuren.
2. Begin bij een hoek en trek de folie voorzichtig terug om de tablet te onthullen
Let op: De tablet kan niet door de folie worden geduwd!



7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 125433

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.7 en 5.2: 7 september 2022