

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Fampridine Viatris 10 mg forðatöflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 10 mg famprídín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvít eða beinhvít, sporöskjulaga tvíkúpt filmuhúðuð tafla, með C51 greypt í aðra hliðina og ómerkt á hinni. Taflan er u.þ.b. 13,00 mm að lengd og 8,00 mm að breidd.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Fampridine Viatris er ætlað að bæta göngu fullorðinna með heila- og mænusigg með skerta gönguhæfni (EDSS 4-7).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Fampridine Viatris má eingöngu fara fram eftir ávísun og eftirliti tiltekinna sérfræðilækna sem hafa reynslu af meðhöndlun á heila- og mænusiggi.

##### Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 10 mg tafla tvisvar á dag með 12 klukkustunda millibili (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi). Ekki skal gefa famprídín oftari eða í stærri skömmtum en ráðlagt er (sjá kafla 4.4). Töflurnar á að taka án matar (sjá kafla 5.2).

##### Ef skammtur gleymist

Alltaf skal fylgja venjulegri skammtaáætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

##### Upphaf og mat meðferðar með Fampridine Viatris

- Upphafleg ávísun skal takmarkast við tveggja til fjögurra vikna meðferð þar sem oftast er hægt að meta klínískan ávinning á innan við tveimur til fjórum vikum eftir að gjöf á Fampridine Viatris hefst.
- Mælt er með mati á gönguhæfni, t.d. „Timed 25 Foot Walk” (T25FW) eða Tólf liða göngukvarða fyrir sjúklinga með heila- og mænusigg (MSWS-12) til að meta ávinning innan tveggja til fjögurra vikna. Ef enginn ávinningur er greinanlegur, skal hætta notkun Fampridine Viatris.
- Hætta skal notkun Fampridine Viatris ef sjúklingar greina engan ávinning.

## Endurmat meðferðar með Fampridine Viatris

Ef gönguhæfni reynist hafa minnkað eiga lækna að íhuga að hætta meðferð til að endurmeta ávinning af Fampridine Viatris (sjá að ofan). Slíkt endurmat skal fela í sér að hætta notkun Fampridine Viatris og framkvæma mat á gönguhæfni. Hætta skal notkun Fampridine Viatris ef enginn ávinningur er fyrir sjúklinga við göngu.

## Sérstakir hópar

### *Aldraðir*

Áður en meðferð með Fampridine Viatris er hafin skal athuga nýrnastarfsemi hjá öldruðum. Ráðlegt er að eftirlit sé haft með nýrnastarfsemi hjá öldruðum til að greina mögulega skerðingu á starfsemi nýrna (sjá kafla 4.4).

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Sjúklingar með miðlungsskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín) (sjá kafla 4.3 og 4.4) mega ekki nota famprídín.

### *Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun famprídíns hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Fampridine Viatris er til inntöku.

Gleypa verður töfluna í heilu lagi. Ekki má skipta upp, mylja, leysa upp, sjúga eða tyggja hana.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir famprídíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis meðferð með öðru lyfi sem inniheldur famprídín (4-amínópyridín).

Sjúklingar með sögu um flog eða sem haldnir eru flogum.

Sjúklingar með miðlungsskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín).

Samtímis notkun famprídíns með lyfjum sem hamlar OCT2 (lífrænum katjónaferjum af tegund 2), svo sem címetidín.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Hætta á flogum

Meðferð með famprídíni eykur líkur á flogum (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar famprídín er gefið ef einhverjir þættir eru til staðar sem lækkað geta flogapröskuld.

Hætta skal gjöf á famprídíni til sjúklinga sem fá flog meðan á meðferð stendur.

## Skert nýrnastarfsemi

Famprídín skilst aðallega út óbreytt um nýru. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi hafa hærri blóðþétti sem er tengd meiri aukaverkunum, nánar tiltekið áhrifum á taugakerfið. Ráðlagt er fyrir alla sjúklinga (sérstaklega aldraða sem kunna að hafa skerta nýrnastarfsemi) að nýrnastarfsemi sé ákvörðuð fyrir meðferð og að reglulegt eftirlit sé haft með henni meðan á meðferð stendur. Hægt er að meta kreatínínhreinsun með Cockcroft-Gault formúlu.

Gæta skal varúðar þegar famprídín er ávísað handa sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi eða handa sjúklingum sem nota lyf sem eru hvarfefni OCT2, svo sem karvedílól, própanólól og metformín.

## Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð (að meðtöldum bráðafnæmisviðbrögðum), en flest þessara tilfella komu fram á fyrstu viku meðferðar. Sérstaka athygli skal gefa sjúklingum með fyrri sögu um ofnæmisviðbrögð. Ef vart verður við bráðafnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð, skal hætta notkun famprídíns og ekki hefja hana að nýju.

## Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Gæta skal varúðar þegar famprídín er gefið sjúklingum með einkenni hjartsláttatruflana og með leiðslutruflanir frá sinus (SA) og torleiðnihnút (AV) í hjarta (þessi einkenni sjást við ofskömmtnun). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi fyrir þessara sjúklinga.

Aukin tíðni sundls og jafnvægistruflana við meðferð með famprídíni getur leitt til aukinnar hættu á byltum. Sjúklingar ættu því að nota gönguhjálpartæki eins og þörf er á.

Í klínískum rannsóknum sást að hvít blóðkorn voru fá hjá 2,1% sjúklinga sem fengu famprídín samanborið við 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sýkingar komu fyrir í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.8) og ekki er hægt að útiloka aukna tíðni sýkinga og skerta ónæmissvörun.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem innihalda famprídín (4-ámínópýrídín) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).

Famprídín skilst aðallega út um nýrun og er virkur útskilnaður um nýru um 60% (sjá kafla 5.2). OCT2 flutningsprótein sér um virkan útskilnað famprídíns. Því má ekki nota famprídín samhliða með lyfjum sem hamla OCT2, svo sem címetidíni (sjá kafla 4.3) og varað er við samhliða notkun famprídíne ásamt lyfjum sem eru hvarfefni OCT2 t.d. carvedilól, propranolól og metformín (sjá kafla 4.4).

Interferón: Famprídín hefur verið gefið samhliða interferón-beta án þess að fram kæmu í lyfinu milliverkanir á lyfjahvörf.

Baklófen: Famprídín hefur verið gefið samhliða baklófeni án þess að fram kæmu í lyfinu milliverkanir á lyfjahvörf.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun famprídíns á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun famprídíns á meðgöngu.

## Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort famprídín skilst út í brjóstamjólk hjá konum eða dýrum. Ekki er ráðlagt að nota famprídín samtímis brjóstagjöf.

## Frjósemi

Ekki komu fram nein áhrif á frjósemi við rannsóknir á dýrum.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Famprídín hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi famprídíns hefur verið metið í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum, í opnum langtímarannsóknum og eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru aðallega frá taugakerfi og á meðal þeirra eru flog, svefnleysi, kvíði, jafnvægisraskanir, sundl, náladofi, skjálfti, höfuðverkur og þróttleysi. Þetta er í samræmi við lyfjafræðilega virkni famprídíns. Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu, þar sem sjúklingum með heila og mænusigg var gefið famprídín í ráðlögðum skammti, voru þvaggfærasýkingar algengustu aukaverkanirnar (hjá um 12% sjúklinga).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru aukaverkanir taldar upp, flokkaðar eftir líffærum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Tafla yfir aukaverkanir

| MedDRA flokkun eftir líffærum          | Tíðni         | Aukaverkanir                                                                  |
|----------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Mjög algengar | Sýking í þvaggfærum <sup>1</sup>                                              |
|                                        | Algengar      | Inflúensa <sup>1</sup> , nefkoksþólga <sup>1</sup> , veirusýking <sup>1</sup> |
| Ónæmiskerfi                            | Sjaldgæfar    | Bráðafnæmi, ofnæmisbjúgur, ofnæmisviðbrögð                                    |
| Geðræn vandamál                        | Algengar      | Svefnleysi, kvíði                                                             |
| Taugakerfi                             | Algengar      | Sundl, höfuðverkur, jafnvægisröskun, svimi, náladofi, skjálfti                |
|                                        | Sjaldgæfar    | Flog <sup>2</sup> , verkir í þrenndartaug (trigeminal neuralgia) <sup>3</sup> |
| Hjarta                                 | Algengar      | Hjartsláttarónot                                                              |
|                                        | Sjaldgæfar    | Hraðtaktur                                                                    |
| Æðar                                   | Sjaldgæfar    | Lágþrýstingur <sup>4</sup>                                                    |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti      | Algengar      | Mæði, verkir í koki og barka                                                  |
| Meltingarfæri                          | Algengar      | Ógleði, uppköst, hægðatregða, meltingartruflun                                |

| MedDRA flokkun eftir líffærum                     | Tíðni      | Aukaverkanir                        |
|---------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|
| Húð og undirhúð                                   | Sjaldgæfar | Útbrot, ofsakláði                   |
| Stoðkerfi og stoðvefur                            | Algengar   | Bakverkur                           |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar   | Þróttleysi                          |
|                                                   | Sjaldgæfar | Óþægindi fyrir brjósti <sup>4</sup> |

<sup>1</sup> Sjá kafla 4.4

<sup>2</sup> Sjá kafla 4.3 og 4.4

<sup>3</sup> Á við um bæði *de novo* einkenni og versnun á verkjum í þrenndartaug sem eru þegar til staðar

<sup>4</sup> Þessi einkenni komu fram í tengslum við ofnæmisviðbrögð

## Lýsing á völdum aukaverkunarum

### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð (að meðtöldum bráðafnæmisviðbrögðum), þar sem fram hafa komið eitt eða fleiri af eftirfarandi einkennum: Mæði, óþægindi fyrir brjósti, lágbýstingur, ofnæmisbjúgur, útbrot og ofsakláði. Um frekari upplýsingar um ofnæmisviðbrögð, sjá kafla 4.3 og 4.4.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Bráðaeinkenni ofskömmunar með famprídíni voru í samræmi við örvun miðtaugakerfis og á meðal þeirra voru ringlun, skjálfti, svitamyndun, flog og minnisleysi.

Á meðal aukaverkana miðtaugakerfis við stóra skammta af 4-aminópyridín voru sundl, ringl, flog, síflog, ósjálfráðar hreyfingar og vöðvakykkir. Aðrar aukaverkanir við stóra skammta eru hjartsláttartruflanir (til dæmis ofansleglahraðsláttur og hægláttur) og sleglahraðsláttur vegna mögulegrar lengingar á QT-bili. Einnig hefur verið greint frá háþrýstingi.

### Meðferð

Sjúklingar sem taka of stóran skammt skulu hljóta stuðningsmeðferð. Endurtekin flog skal meðhöndla með benzódíazepíni, fenýtóíni eða annarri meðferð við bráðaflogum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX07.

### Lyfhrif

Famprídín er kalíumgangaloki. Með því að loka á kalíumgöng dregur famprídín úr jónaleka um þessi göng, sem seinkar endurskautun og hvetur þannig myndun hrifspennu í afmýluðum taugasímum og virkni taugakerfis. Líklega má auka boðsendingar í miðtaugakerfi með því að hrifspenna myndist.

## Verkun og öryggi

Þrjár III. stigs slembiraðaðar, tvíblindar staðfestingarrannsóknir með samanburði við lyfleysu (MS-F203, MS-F204 og 218MS305) hafa verið gerðar. Hlutfall þeirra sem sýndu svörun var óháð samhliða notkun ónæmistemprandi lyfja (þ.m.t. með interferónum, glatíramer asetati, fingólímóði og natalízúmabi). Skammtur af famprídíni var 10 mg tvisvar á dag.

### Rannsóknir MS-F203 og MS-F204

Aðal endapunktur í rannsóknum MS-F203 og MS-F204 var svörunarhlutfall fyrir gönguhraða, samkvæmt tímamældri 25 feta göngu (T25FW-mælingu). Svörun var skilgreind sem sjúklingur sem hélt meiri gönguhraða í minnst þremur heimsóknum af mest fjórum meðan á tvíblindri meðhöndlun stóð, borið saman við hæsta gildi í fimm heimsóknum utan meðferðar.

Marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með famprídíni sýndu svörun, borið saman við þá sem tóku lyfleysu (MS-203: 34,8% á móti 8,3%,  $p < 0,001$ ; MS-F204: 42,9% á móti 9,3%  $p < 0,001$ ).

Gönguhraði sjúklinga sem sýndu svörun við famprídíni jókst að meðaltali um 26,3% á móti 5,3% hjá sjúklingum sem tóku lyfleysu ( $p < 0,001$ ) (MS-F203) og 25,3 á móti 7,8% ( $p < 0,001$ ) (MS-F204). Framfarir komu fljótt í ljós (innan vikna) eftir að meðferðin með famprídíni var hafin.

Tölfræðilega og klínískt marktækar framfarir sáust á göngu, samkvæmt mælingu með 12 liða göngukvarða fyrir sjúklinga með heila- og mænusigg.

Tafla 2: Rannsóknir MS-F203 og MS-F204

| RANNSÓKN*                                     | MS-F203      |                               | MS-F204      |                               |
|-----------------------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|
|                                               | Lyfleysa     | Famprídín 10 mg tvisvar á dag | Lyfleysa     | Famprídín 10 mg tvisvar á dag |
| Fjöldi þátttakenda                            | 72           | 224                           | 118          | 119                           |
| <b>Samfelldur ávinningur</b>                  | <b>8,3%</b>  | <b>34,8%</b>                  | <b>9,3%</b>  | <b>42,9%</b>                  |
| <b>Mismunur</b>                               |              | <b>26,5%</b>                  |              | <b>33,5%</b>                  |
| CI <sub>95%</sub><br>P-gildi                  |              | 17,6%, 35,4%<br>< 0,001       |              | 23,2%, 43,9%<br>< 0,001       |
| <b>≥ 20% ávinningur</b>                       | 11,1%        | 31,7%                         | 15,3%        | 34,5%                         |
| <b>Mismunur</b>                               |              | 20,6%                         |              | 19,2%                         |
| CI <sub>95%</sub><br>P-gildi                  |              | 11,1%, 30,1%<br>< 0,001       |              | 8,5%, 29,9%<br>< 0,001        |
| Gönguhraði í fet/sek.                         | Fet á sek.   | Fet á sek.                    | Fet á sek.   | Fet á sek.                    |
| Upphafspunktur                                | 2,04         | 2,02                          | 2,21         | 2,12                          |
| Endapunktur                                   | 2,15         | 2,32                          | 2,39         | 2,43                          |
| Breyting                                      | 0,11         | 0,30                          | 0,18         | 0,31                          |
| Mismunur                                      | 0,19         |                               | 0,12         |                               |
| p-gildi                                       | 0,010        |                               | 0,038        |                               |
| Meðalprósentsbreyting                         | 5,24         | 13,88                         | 7,74         | 14,36                         |
| Mismunur                                      | 8,65         |                               | 6,62         |                               |
| p-gildi                                       | < 0,001      |                               | 0,007        |                               |
| MSWS-12-gildi<br>(meðaltal með staðalskekkju) |              |                               |              |                               |
| Upphafspunktur                                | 69,27 (2,22) | 71,06 (1,34)                  | 67,03 (1,90) | 73,81 (1,87)                  |
| Meðalbreyting                                 | -0,01 (1,46) | -2,84 (0,878)                 | 0,87 (1,22)  | -2,77 (1,20)                  |
| Mismunur                                      | 2,83         |                               | 3,65         |                               |

| RANNSÓKN*                                                                        | MS-F203       |                                  | MS-F204       |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|
|                                                                                  | Lyfleysa      | Famprídín 10 mg<br>tvisvar á dag | Lyfleysa      | Famprídín 10 mg<br>tvisvar á dag |
| p-gildi                                                                          | 0,084         |                                  | 0,021         |                                  |
| LEMMT (meðaltal með<br>staðalskekkju) (Lower<br>Extremity Manual<br>Muscle Test) |               |                                  |               |                                  |
| Upphafspunktur                                                                   | 3,92 (0,070)  | 4,01 (0,042)                     | 4,01 (0,054)  | 3,95 (0,053)                     |
| Meðalbreyting                                                                    | 0,05 (0,024)  | 0,13 (0,014)                     | 0,05 (0,024)  | 0,10 (0,024)                     |
| Mismunur                                                                         | 0,08          |                                  | 0,05          |                                  |
| p-gildi                                                                          | 0,003         |                                  | 0,106         |                                  |
| Ashworth-einkunn (Próf<br>fyrir vöðvakippi)                                      |               |                                  |               |                                  |
| Upphafspunktur                                                                   | 0,98 (0,078)  | 0,95 (0,047)                     | 0,79 (0,058)  | 0,87 (0,057)                     |
| Meðalbreyting                                                                    | -0,09 (0,037) | -0,18 (0,022)                    | -0,07 (0,033) | -0,17 (0,032)                    |
| Mismunur                                                                         | 0,10          |                                  | 0,10          |                                  |
| p-gildi                                                                          | 0,021         |                                  | 0,015         |                                  |

### Rannsókn 218MS305

Rannsókn 218MS305 var gerð hjá 636 þátttakendum með heila- og mænusigg og gönguröskun. Lengd tvíblindu meðferðarinnar var 24 vikur með eftirfylgni 2 vikum eftir meðferð. Aðalendapunkturinn var framför í gönguhæfni, mæld sem hlutfall sjúklinga sem náði framför sem var að meðaltali  $\geq 8$  stig frá upphafspunkti MSWS-12-gildis á 24 vikum. Í rannsókninni var tölfræðilega marktækur meðferðarmunur, þar sem herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með famprídíni sýndi framför í gönguhæfni, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (hlutfallsleg áhætta var 1,38 (95% CI: [1,06; 1,70])). Framfarir komu yfirleitt fram innan 2 til 4 vikna frá upphafi meðferðar og gengu til baka innan 2 vikna frá stöðvun meðferðar.

Sjúklingar sem fengu famprídín sýndu einnig tölfræðilega marktæka framför á TUG-prófinu (Timed Up and Go test), sem er mælikvarði á jafnvægi í kyrrstöðu og á hreyfingu og á líkamlega hreyfigetu. Í þessum aukaendapunkti náði herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með famprídíni  $\geq 15\%$  meðalframför frá upphafspunkti á TUG-hraða á 24 vikna tímabili, samanborið við lyfleysu. Mismunurinn á Berg Balance-mælikvarða (BBS, mælikvarða á kyrrstöðujafnvægi) var ekki tölfræðilega marktækur.

Að auki sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með famprídíni tölfræðilega marktæka meðalframför frá upphafspunkti samanborið við lyfleysu í líkamlegri einkunn á MS Impact-mælikvarðanum (MSIS-29) (LSM-munur -3,31;  $p < 0,001$ ).

### Tafla 3: Rannsókn 218MS305

| Á 24 vikum                                                                                         | Lyfleysa<br>N = 318* | Famprídín tvisvar<br>sinnum á dag<br>N = 315* | Mismunur (95% CI)<br>p-gildi                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Hlutfall sjúklinga með<br>meðalávinning upp á $\geq 8$ stig<br>frá upphafspunkti MSWS-12<br>gildis | 34%                  | 43%                                           | Áhættumunur: 10,4%<br>(3% ; 17,8%)<br>0,006 |
| <b>MSWS-12-gildi</b><br>Upphafspunktur<br>Ávinningur frá upphafspunkti                             | 65,4<br>-2,59        | 63,9<br>-6,73                                 | LSM: -4,14<br>(-6,22; -2,06)<br>< 0,001     |

| Á 24 vikum                                                                             | Lyfleysa<br>N = 318* | Famprídín tvisvar<br>sinnum á dag<br>N = 315* | Mismunur (95% CI)<br>p-gildi               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>TUG</b><br>Hlutfall sjúklinga með<br>meðalávinning upp á $\geq 15\%$ í<br>TUG-hraða | 35%                  | 43%                                           | Áhættumunur: 9,2%<br>(0,9%; 17,5%)<br>0,03 |
| <b>TUG</b><br>Upphafspunktur<br>Ávinningur frá upphafspunkti<br>(sek.)                 | 27,1<br>-1,94        | 24,9<br>-3,3                                  | LSM: -1,36<br>(-2,85; 0,12)<br>0,07        |
| <b>MSIS-29 líkamleg einkunn</b><br>Upphafspunktur<br>Ávinningur frá upphafspunkti      | 55,3<br>-4,68        | 52,4<br>-8,00                                 | LSM: -3,31<br>(-5,13; -1,50)<br>< 0,001    |
| <b>BBS-einkunn</b><br>Upphafspunktur<br>Ávinningur frá upphafspunkti                   | 40,2<br>1,34         | 40,6<br>1,75                                  | LSM: 0,41<br>(-0,13; 0,95)<br>0,141        |

\*Meðferðarþýði = 633, LSM = Meðaltal minnstu kvaðrata (Least square mean)

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur famprídín hjá öllum undirhópum barna með gönguskerðingu vegna heila- og mænisiggs (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Famprídín frásogast hratt og að fullu úr meltingarvegi eftir inntöku. Famprídín er með þröngan lækningalegan stuðul. Heildaraðgengi famprídíns forðataflna hefur ekki verið metið en hlutfallslegt aðgengi (miðað við vatnsmixtúru, lausn) er 95%. Famprídín forðatöflur hafa í för með sér seinkun á frásogi famprídíns, sem lýsir sér í að lengri tími líður þar til hámarksstyrkleika er náð, án þess að hafa áhrif á umfang frásogs.

Þegar famprídín forðatöflur eru teknar með máltíð minnkar flatarmál undir blóðþéttniferli ( $AUC_{0-\infty}$ ) fyrir famprídín um u.þ.b. 2-7% (10 mg skammtur). Þessi litla minnkun í AUC er ekki talin minnka lækningalega verkun. Hins vegar hækkar  $C_{max}$  um 15-23%. Þar sem skýr tengsl eru á milli  $C_{max}$  og skammtaháðra aukaverkana er ráðlagt að taka famprídín án matar (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Famprídín er fituleysanlegt virkt efni sem fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld. Famprídín er í miklum mæli óbundið blóðvökvapróteinum (bundinn hluti var á milli 3-7% í blóðvökva). Dreifingarrúmmál famprídíns er um 2,6 l/kg. Famprídín er ekki hvarfefni P-glýkópróteins.

### Umbrot

Famprídín umbrotnar í mönnum með oxun í 3-hýdroxý-4-amínópyridín og samtengingu sem myndar 3-hýdroxý-4-amínópyridínsúlfat. Engin lyfjafræðileg virkni greindist hjá umbrotsefnum famprídíns gegn völdum kalíumgöngum *in vitro*.

3-hýdroxýlering famprídíns í 3-hýdroxý-4-amínópyridín með lifrarfrymisögnum úr mönnum virtist vera hvötuð af cýtókróm P450 2E1 (CYP2E1).

Sýnt var fram á beina hömlun famprídíns á CYP2E1 við 30  $\mu M$  (um 12% hömlun), sem er um 100 sinnum hærra en mæld meðalþéttni famprídíns í plasma eftir inntöku 10 mg töflu.

Meðferð ræktaðra lifrarfrumna úr mönnum með famprídíni hafði lítil eða engin áhrif á framköllun CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eða CYP3A4/5 ensímavirkni.

### Brotthvarf

Aðalbrothvarfsleið famprídíns er útskilnaður um nýru, en um 90% skammts finnst í þvagi sem óbreytt virkt efni innan sólarhrings. Úthreinsun um nýru (370 ml/mín) er töluvert meiri en gauklasíunarhraði vegna samlagningar gauklasíunar og virks útskilnaðar með OCT2-flutningspróteini í nýrum. Innan við 1% af skammti skilst út í hægðum.

Lyfjahlvörf famprídíns eru línuleg (í hlutfalli við skammtastærð) og er helmingunartími brothvarfs um 6 klst. Hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ), og í minna mæli flatarmál undir plasmaþéttni-tímaferli (AUC), eykst í réttu hlutfalli við skammt. Við ráðlagða skammta hjá sjúklingum sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi eru engin merki um uppsöfnun famprídíns sem hefur klíniska þýðingu. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er uppsöfnun í hlutfalli við skerðinguna.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Famprídín er aðallega skilið út óbreytt um nýru og þar sem þekkt er að kretanínínúthreinsun minnkar með hækkandi aldri er mælt með því að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi aldraðra sjúklinga (sjá kafla 4.2).

#### *Börn*

Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Famprídín skilst aðallega út sem óbreytt virkt efni um nýru og því skal athuga nýrnastarfsemi sjúklinga sem kunna að hafa skerta nýrnastarfsemi. Búast má við því að plasmaþéttni famprídíns hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi sé um 1,7 til 1,9 sinnum meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki má gefa sjúklingum famprídín sem hafa miðlungsskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Eiturverkanir endurtekinna skammtafamprídíns voru rannsakaðar hjá ýmsum dýrategundum.

Aukaverkanir eftir inntöku famprídíns komu skjótt fram, oftast innan 2 klukkustunda frá því að skammtur var gefinn. Klínísk einkenni sem greindust eftir stóra einstaka skammta eða endurtekna minni skammta voru svipuð í öllum dýrategundum sem rannsakaðar voru og á meðal þeirra voru skjálfti, krampi, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, mæði, útvíkkuð sjáöldur, örmögnun, óeðlileg hljóð, hraðari öndun og óhóflegt munnvatnsrennsli. Afbrigðilegt göngulag og oförvun sáust einnig. Þessi klínísku einkenni voru ekki óvænt og sýna ýkta lyfjafræðilega verkun famprídíns. Auk þess sáust einstök tilvik um banvæna teppu í þvagrás í rottum. Klínískt vægi þessa er ekki að fullu ljóst en ekki er hægt að útiloka orsakasamband við meðferð með famprídíni.

Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum og kaninum voru fóstur og afkvæmi minni og lífslíkur þeirra verri við skammta sem höfðu eiturverkun á móður. Hins vegar sáust engin merki um aukna hættu á vansköpun eða skaðleg áhrif á frjósemi.

Í mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum varð þess ekki vart að famprídín hefði stökkbreytandi, litningasundrandi eða krabbameinsvaldandi áhrif.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Töflukjarni  
Hýprómellósi  
Örkristallaður sellulósi  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

Töfluhúð  
Hýprómellósi  
Titantvíoxíð (E 171)  
Makrógól 6000

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.  
Glas: Notið innan 7 daga frá því að glas er fyrst opnað.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C. Geymið töflurnar í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC/álþynnur og HDPE glös með barnaöryggisloki og hylki með rakadrægu kísilgeli (HDPE).

#### Pakkningastærðir:

Þynnur: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 98, 100, 112, 120 og 196 töflur.  
Dagatalsþynnur: 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 og 196 töflur.  
Glös: 14 töflur, 28 töflur (2 glös með 14) og 56 töflur (4 glös með 14).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/25/077/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. maí 2025

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

03. júní 2026.