

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FIRDAPSE 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Amifampridinphosphat, entsprechend 10 mg Amifampridin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde, flache Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung des Lambert-Eaton-Myasthenischen Syndroms (LEMS) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung ist unter Aufsicht eines in der Behandlung der Krankheit erfahrenen Arztes einzuleiten.

FIRDAPSE sollte aufgeteilt auf mehrere Dosen, drei- bis viermal täglich, eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 15 mg pro Tag; diese kann durch Erhöhung um 5 mg alle 4 bis 5 Tage bis auf ein Maximum von 60 mg pro Tag gesteigert werden. Eine Einzeldosis darf 20 mg nicht überschreiten.

Die Tabletten sind mit den Mahlzeiten einzunehmen.

Nur zum Einnehmen.

Kinder und Jugendliche

FIRDAPSE wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Wenn FIRDAPSE bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz angewendet wird, ist Vorsicht geboten. Eine Anfangsdosis von 5 mg FIRDAPSE wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nieren- oder Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg FIRDAPSE empfohlen. Bei diesen Patienten ist die Dosis langsamer zu titrieren als bei Patienten ohne Leber- oder Niereninsuffizienz; die Dosen sind in Schritten von 5 mg alle 7 Tage zu steigern. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosissteigerung abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Epilepsie
- nicht kontrolliertes Asthma
- gleichzeitige Anwendung von Sultoprid (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit einem bekannten Potential für die Auslösung von QTc-Verlängerung
- bei Patienten mit kongenitalen QT-Syndromen (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden keine Studien an Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz durchgeführt. Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz müssen wegen des Risikos deutlich erhöhter Exposition gegenüber dem Arzneimittel sorgfältig überwacht werden. Die Amifampridin-Dosis ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz langsamer zu titrieren als bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion. Wenn unerwünschte Wirkungen auftreten, ist die Dosissteigerung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Exposition gegenüber Amifampridin ist mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle verbunden. Das Risiko für Anfälle ist dosisabhängig und bei Patienten mit Risikofaktoren, die die epileptische Krampfschwelle erniedrigen, erhöht; dazu gehört die Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich die Schwelle für das Auftreten epileptischer Anfälle erniedrigen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Krampfanfall auftritt, ist die Behandlung abzubrechen.

Amifampridin wurde nicht vollständig an Karzinogenitätsmodellen getestet, und das mit der Behandlung verbundene Karzinogenitätsrisiko wurde nicht bestimmt. Die Anwendung von Amifampridin bei Patienten mit der nicht-paraneoplastischen Form von LEMS sollte erst nach sorgfältiger Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten eingeleitet werden.

Klinische und EKG-Überwachung sind bei der Einleitung der Behandlung und danach jährlich angezeigt. Bei Zeichen und Symptomen, die auf kardiale Arrhythmien hindeuten, ist sofort ein EKG durchzuführen.

Die Patienten müssen angewiesen werden, jeden ihrer behandelnden Ärzte darüber zu informieren, dass sie dieses Arzneimittel einnehmen, da eine engmaschige Überwachung einer Begleiterkrankung, insbesondere von Asthma, erforderlich sein kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *in-vitro*- oder *in-vivo*-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es ist nicht bekannt, wie Amifampridin ausgeschieden wird.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die durch Stoffwechsel oder aktive Sekretion ausgeschieden werden

Es gibt keine Daten darüber, welche Enzyme an dem Stoffwechsel von Amifampridin oder den Wirkungen von Amifampridin auf den Stoffwechsel oder die aktive Sekretion anderer Arzneimittel beteiligt sind. Demzufolge ist besondere Vorsicht bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die durch Stoffwechsel oder aktive Sekretion ausgeschieden werden. Überwachung ist ratsam, wenn dies möglich ist. Die Dosis des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels ist erforderlichenfalls anzupassen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Substanzen, die potente Inhibitoren von Enzymen sind, die Arzneimittel verstoffwechseln (siehe Abschnitt 5.2)

Die Art der Elimination von Amifampridin ist nicht bekannt. Potente Enzyminhibitoren, z. B. Cimetidin, Ketoconazol, können u. U. den Stoffwechsel von Amifampridin hemmen und dadurch zu erhöhter Amifampridin-Exposition beitragen. Wenn die Behandlung mit einem potenten Enzyminhibitor eingeleitet wird, sind die Patienten engmaschig auf unerwünschte Wirkungen zu überwachen. Wenn die Behandlung mit einem potenten Inhibitor abgesetzt wird, sollten die Patienten auf Wirksamkeit überwacht werden, da eine Steigerung der Amifampridin-Dosis erforderlich sein kann.

Substanzen, die potente Induktoren von Enzymen sind, die Arzneimittel verstoffwechseln (siehe Abschnitt 5.2)

Potente Induktoren von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Rifamycine, können u. U. die Elimination von Amifampridin steigern und zu einer subtherapeutischen Exposition gegenüber Amifampridin beitragen. Während der ersten Wochen nach Einleitung oder Beendigung einer solchen Behandlung könnte eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Derzeit liegen keine Informationen über die Wechselwirkung zwischen Amifampridin und Cytochrom P450 vor.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von FIRDAPSE ist Folgendes zu berücksichtigen:

Die gleichzeitige Anwendung von Sultoprid ist kontraindiziert, da diese Kombination das Risiko für ventrikuläre Tachykardie, insbesondere für Torsades de pointes erhöhen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Arzneimittel, die bekanntermaßen die epileptische Krampfschwelle herabsetzen

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und Substanzen, die bekanntermaßen die epileptische Krampfschwelle herabsetzen, führt zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle. Die Entscheidung, krampffördernde Substanzen oder Substanzen, die die epileptische Krampfschwelle herabsetzen, gleichzeitig anzuwenden, sollte sorgfältig im Hinblick auf den Schweregrad der damit verbundenen Risiken abgewogen werden. Zu diesen Substanzen gehören die meisten Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), Neuroleptika (Phenothiazine und Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion und Tramadol (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kombinationen, die zu berücksichtigen sind

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung kann die Wirkung beider Wirkstoffe herabsetzen und ist zu berücksichtigen. Zu den Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung zählen trizyklische Antidepressiva, die meisten anticholinergen H1-Antihistaminika, Anticholinergika, Antiparkinsonmittel, anticholinerge Spasmolytika, Disopyramid, Phenothiazin-Neuroleptika und Clozapin.

Arzneimittel mit cholinergischer Wirkung

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und Arzneimitteln mit cholinergischer Wirkung (z. B. direkte oder indirekte Cholinesteraseinhibitoren) kann zu einer erhöhten Wirkung beider Arzneimittel führen und ist zu berücksichtigen.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (z. B. Mivacurium, Pipercurium) kann zu einer verminderten Wirkung beider Arzneimittel führen und ist zu berücksichtigen.

Depolarisierende Muskelrelaxantien

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und depolarisierenden Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium) kann zu einer verminderten Wirkung beider Arzneimittel führen und ist zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Amifampridin liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Über die Wirkungen von Amifampridin auf die Reproduktionsfunktion liegen keine präklinischen Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitt 5.3).

FIRDAPSE sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Sowohl zeugungsfähige Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit FIRDAPSE zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Amifampridin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Amifampridin in die Milch ist in Tierstudien nicht untersucht worden. FIRDAPSE sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund von unerwünschten Wirkungen wie Schläfrigkeit, Benommenheit, Krampfanfällen und verschleiertem Sehen kann FIRDAPSE geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Das Lambert-Eaton-Myasthenische Syndrom ist eine sehr seltene genetische Störung. Folglich gibt es aufgrund der kleinen Anzahl betroffener Patienten sehr wenig Informationen über die unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Amifampridin.

Die in der veröffentlichten Literatur am meisten berichteten unerwünschten Wirkungen sind Parästhesien (wie z. B. periphere und peribukkale Parästhesien) und gastrointestinale Beschwerden (wie Epigastralgie, Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen). Die Intensität und Inzidenz der meisten unerwünschten Wirkungen ist dosisabhängig.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls berichtet:

- Psychiatrische Erkrankungen: Schlafstörungen;
- Erkrankungen des Nervensystems: Konvulsionen, Angstzustände, Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Chorea, Myoklonie;
- Augenerkrankungen: verschleiertes Sehen;
- Herzerkrankungen: Herzrhythmusstörungen, Palpitation.
- Gefäßerkrankungen: Raynaud-Syndrom, kalte Extremitäten;
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten, bronchiale Hypersekretion, Asthma-Anfall bei asthmatischen Patienten oder Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte;
- Leber- und Gallenerkrankungen: erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen).

Da nur sehr begrenzte Daten vorliegen, ist es nicht möglich, die Häufigkeiten einzelner unerwünschter Wirkungen einzuschätzen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Da die Wirkungen dosisabhängig sind, geht man davon aus, dass zu den Manifestationen akuter Überdosierung allgemeine Schwäche in Kombination mit diffusen Parästhesien, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen gehören. Bei Überdosierung sollten die Patienten die Behandlung absetzen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Unterstützende Behandlung sollte in dem Maß erfolgen werden, wie dies klinisch indiziert ist. Dazu gehört engmaschige Überwachung der Vitalzeichen und des kardialen Status des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem,
ATC-Code: N07XX05.

Amifampridin blockiert die spannungsabhängigen Kaliumkanäle und verlängert dadurch die Depolarisation der präsynaptischen Zellmembran. Die Verlängerung des Wirkungspotentials fördert den Kalziumtransport in die Nervenenden. Die daraus resultierende Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentrationen erleichtert die Exozytose acetylcholinhaltiger Vesikel, was wiederum die neuromuskuläre Transmission fördert.

Es verbessert die Muskelstärke und die Amplituden des Summenmuskelaktionspotentials (CMAP - compound muscle action potential) in Ruhe mit einer gewichteten mittleren Gesamtdifferenz von 1,69 mV (95 % CI 0,60 - 2,77).

Das pharmakodynamische Profil von Amifampridin wurde für eine Palette von Dosierungen untersucht. Eine prospektive, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie an 26 Patienten mit Lambert-Eaton-Myasthenischem Syndrom (LEMS) berichtete klinische Wirksamkeit für Amifampridin bei der empfohlenen maximalen Standarddosis von 60 mg/Tag (Sanders *et al.* 2000). Zwei weitere Studien an insgesamt 57 Patienten mit LEMS berichteten Daten für höhere Amifampridin-Dosierungen. McEvoy *et al.* berichteten 1989 Daten aus einer Kurzzeitstudie an 12 Patienten mit LEMS. Daraus ging hervor, dass die Anwendung von Amifampridin in Dosierungen bis zu 100 mg/Tag für einen Zeitraum von 3 Tagen bei der Behandlung autonomer und motorischer Symptome von LEMS wirksam war. Sanders *et al.* legten 1998 Daten über Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Amifampridin bei Dosierungen bis zu 100 mg pro Tag an 45 Patienten mit LEMS vor, die im Durchschnitt 31 Monate behandelt wurden. Deshalb können in Ausnahmefällen höhere Dosierungen bis zu maximal 80 mg pro Tag von Nutzen sein, wenn sie zusammen mit einer entsprechenden Sicherheitsüberwachung angewendet werden. Es wird empfohlen, dass die Dosissteigerung von 60 mg pro Tag auf 80 mg pro Tag in Erhöhungen von 5 mg alle 7 Tage erfolgt. Die Dosissteigerung muss abgesetzt werden, wenn unerwünschte Wirkungen oder EKG-Anomalien festgestellt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Amifampridin wird schnell resorbiert, und Spitzenplasmakonzentrationen (T_{max}) werden 20 Minuten bis 1 Stunde nach Aufnahme erreicht. Die Wirkung gleichzeitiger Nahrungsaufnahme auf die Resorption von Amifampridin wurde bisher nicht untersucht.

Verteilung:

Es wurden keine Studien durchgeführt.

Biotransformation:

Es liegen keine Daten über Metabolite von Amifampridin vor, und die metabolisierenden Enzyme wurden nicht identifiziert.

Elimination:

Die Art der Elimination von Amifampridin ist nicht bekannt. Amifampridin wird möglicherweise hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Amifampridin kann 24 Stunden nach Anwendung im Serum nicht mehr nachgewiesen werden.

Besondere Patientengruppen:

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik von Amifampridin bei Kindern und bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Amifampridin wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Amifampridin liegen nur begrenzte präklinische Daten vor.

Studien zur Sicherheitspharmakologie an Ratten ergaben bis zu 40 mg/kg keine Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden ließen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, ein erhöhtes Leber- und Nierengewicht und kardiale Wirkungen (atrioventrikulärer Block 2. Grades) erkennen. Aufgrund der Sensitivität der verwendeten Tiermodelle wurden in Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Humanexposition erreicht.

Es wurden keine Langzeittoxizitätsstudien von mehr als 4-wöchiger Dauer durchgeführt.

Amifampridin war in einer Standardbatterie von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests nicht genotoxisch, aber die Ergebnisse vollständiger Karzinogenitätsstudien liegen nicht vor.

Studien über Reproduktionstoxizität oder Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Calciumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thermogeformte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (Thermogeformte Aluminium-PVC/PVDC-Laminate), die 10 Tabletten enthalten.

Ein Umkarton enthält 100 Tabletten mit 10 Streifen zu jeweils 10 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioMarin Europe Limited
164 Shaftesbury Avenue
London, WC2H 8HL
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/601/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23 Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA): <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIELLE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP (ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS)

AGEPS

7, rue du Fer à Moulin

F-75005 Paris

Frankreich

Catalent UK Packaging Ltd.

Wingates Industrial Park,

Westhoughton, Bolton,

Lancs, BL5 3XX

Vereinigtes Königreich

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Maßnahmen zur Pharmakovigilanz, wie in Version 0.2 vom 20. April 2009 des Risikomanagement-Plans (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte Risikomanagement-Plan zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen,

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde; nach Aufforderung durch die EMA.

C. SPEZIELLE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für den jährlichen Bewertungsbericht zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Bereich	Beschreibung	Termin
Klinik	Durchführung einer umfassenden QT/QTC-Studie an gesunden Freiwilligen entsprechend den ICH-Leitlinien E14	geschätzter Beginn: Juni 2010 geschätzte Beendigung: Dezember 2010 Bericht: März 2011
Klinik	Durchführung einer Studie über Wechselwirkungen zwischen Lebensmitteln und Amifampridinphosphat an gesunden Freiwilligen	geschätzter Beginn: Juni 2010 geschätzte Beendigung: August 2010 Bericht: November 2010
Klinik	Aufstellung eines Registers der Patienten mit dem Lambert-Eaton-Syndrom entsprechend der Festlegung im RMP unter Einbeziehung von Messungen zur Wirksamkeit	geschätzter Beginn: Juli 2010 Jährliche Berichte: September 2011 September 2012 September 2013 September 2014 September 2015 September 2016 September 2017
Präklinik	Durchführung von Karzinogenitätstests an einem geeigneten Modell	geschätzter Beginn: März 2010 geschätzte Beendigung: März 2013 Bericht: September 2013

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FIRDAPSE 10 mg Tabletten
Amifampridin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Amifampridinphosphat, entsprechend 10 mg Amifampridin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR/UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioMarin Europe Limited
164 Shaftesbury Avenue
London, WC2H 8HL
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/601/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

FIRDAPSE

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FIRDAPSE 10 mg
amifampridine

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioMarin Europe Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

FIRDAPSE 10 mg Tabletten

Amifampridin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist FIRDAPSE und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von FIRDAPSE beachten?
3. Wie ist FIRDAPSE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FIRDAPSE aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST FIRDAPSE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

FIRDAPSE wird angewendet, um Symptome einer Erkrankung der Nerven und Muskeln mit der Bezeichnung Lambert-Eaton-Myasthenisches Syndrom oder LEMS bei Erwachsenen zu behandeln. Bei dieser Erkrankung ist die Übertragung von Nervenimpulsen auf die Muskeln gestört, was zu Muskelschwäche führt. Die Erkrankung kann mit bestimmten Tumorarten einhergehen (paraneoplastische Form von LEMS) oder auch ohne diese Tumoren auftreten (nicht-paraneoplastische Form von LEMS).

Bei Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, wird eine chemische Substanz mit der Bezeichnung Acetylcholin, die die Nervenimpulse an die Muskeln weiterleitet, nicht normal freigesetzt, so dass der Muskel einige oder die Gesamtheit der Nervensignale nicht erhält.

FIRDAPSE wirkt durch Erhöhung der Freisetzung von Acetylcholin und hilft so dem Muskel, die Nervensignale zu erhalten.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON FIRDAPSE BEACHTEN?

FIRDAPSE darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Amifampridin oder einen der sonstigen Bestandteile von FIRDAPSE sind;
- wenn Sie an nicht kontrolliertem Asthma leiden;
- wenn Sie an Epilepsie leiden;
- in Kombination mit Sultoprid (einem Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Verhaltensstörungen bei Erwachsenen verordnet wird);
- in Kombination mit Arzneimitteln, die die elektrische Aktivität Ihres Herzens verändern können (Verlängerung des QT-Intervalls – nachweisbar im Elektrokardiogramm);
- in Kombination mit Arzneimitteln mit einer therapeutischen Dosis, die dicht an der maximalen unbedenklichen Dosis liegt;
- wenn Sie an angeborenen Herzproblemen (kongenitale QT-Syndrome) leiden.

Wenn Sie Zweifel haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von FIRDAPSE ist erforderlich,

bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie:

- Asthma haben;
- eine Vorgeschichte von Krampfanfällen (Konvulsionen) haben;
- an Nierenproblemen leiden;
- an Leberproblemen leiden.

Ihr Arzt überwacht sorgfältig, wie FIRDAPSE bei Ihnen wirkt, und muss eventuell die Dosis der Arzneimittel, die Sie einnehmen, ändern. Ihr Arzt überwacht ebenfalls Ihr Herz zu Beginn Ihrer Behandlung und ebenfalls jährlich danach.

Wenn Sie an LEMS leiden, aber keinen Krebs haben, schätzt Ihr Arzt sorgfältig das potentielle Krebsrisiko mit FIRDAPSE vor Beginn der Behandlung ein.

Informieren Sie bitte jeden Arzt, den Sie konsultieren, dass Sie FIRDAPSE einnehmen.

Brechen Sie die Behandlung ab und konsultieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn:

- Krampfanfälle (Konvulsionen) auftreten;
- Asthma auftritt.

Bei Einnahme von FIRDAPSE mit anderen Arzneimitteln

Wenn Sie FIRDAPSE mit anderen Arzneimitteln einnehmen, müssen Sie möglicherweise spezielle Vorsichtsmaßnahmen beachten oder Ihre Dosierung von FIRDAPSE ändern. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Malaria (z. B. Halofantrin und Mefloquin);
- Disopyrimid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Arrhythmien);
- Tramadol (ein Schmerzmittel);
- Antidepressiva – trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin, Amoxapin), selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Dapoxetin) und atypische Antidepressiva (z. B. Bupropion);
- Arzneimittel zur Behandlung mentaler Störungen (z. B. Haloperidol, Carbamazepin, Chlorpromazin, Clozapin);
- Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit – Anticholinergika (z. B. Trihexylphenidyl, Mesylat), MAO-B-Hemmer (z. B. Selegilin, Deprenyl), COMT-Hemmer (z. B. Entacapon);
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien –Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Cimetidin);
- Arzneimittel zur Behandlung von Verdauungsstörungen (z. B. Cisaprid, Domperidon);

- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen – Antibiotika (z. B. Rifampicin) und Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Arzneimittel zur Entspannung Ihrer Muskeln (z. B. Mivacurium, Pipercurium, Suxamethonium);
- Beruhigungsmittel (z. B. Barbiturate).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich nicht um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten FIRDAPSE nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind. Während der Behandlung müssen Sie wirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn Sie während der Behandlung feststellen, dass Sie schwanger sind, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.

Während der Einnahme dieses Arzneimittels sollten Sie nicht stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Schläfrigkeit, Benommenheit, Krampfanfälle (Konvulsionen) und verschleiertes Sehen verursachen, wodurch Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden können. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn diese Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

3. WIE IST FIRDAPSE ANZUWENDEN?

Nehmen Sie FIRDAPSE immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosis, die Sie einnehmen, ist von Ihrem Arzt auf der Grundlage des Stärkegrads Ihrer Symptome festgelegt worden. Diese Dosis ist nur für Sie geeignet.

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg (eine halbe Tablette) dreimal täglich (d. h. 15 mg pro Tag). Ihr Arzt kann diese Dosis langsam zunächst auf 5 mg (eine halbe Tablette) viermal täglich steigern (d. h. 20 mg pro Tag). Danach kann Ihr Arzt Ihre tägliche Gesamtdosis weiter steigern, indem er alle 4 bis 5 Tage 5 mg (eine halbe Tablette) pro Tag hinzufügt.

Die maximale empfohlene Dosis beträgt 60 mg pro Tag (d. h. insgesamt sind sechs Tabletten in bestimmten Zeitabständen während des Tages einzunehmen). Tägliche Gesamtdosen über 20 mg sollten in zwei bis vier Dosen aufgeteilt werden. Eine Einzeldosis darf 20 mg (zwei Tabletten) nicht überschreiten.

Die Tabletten haben eine Bruchkerbe, so dass sie in gleiche Hälften geteilt werden können. Die Tabletten sind mit Wasser und zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Patienten mit Leber-/Nierenfunktionsstörungen:

FIRDAPSE ist bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht anzuwenden. Eine Anfangsdosis von 5 mg FIRDAPSE wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg FIRDAPSE empfohlen. Bei diesen Patienten sollte die Dosissteigerung von FIRDAPSE langsamer durchgeführt werden als bei Patienten ohne Leber- oder Nierenfunktionsstörung, und die Dosen sollten in Schritten von 5 mg alle 7 Tage gesteigert werden. Wenn Nebenwirkungen auftreten, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt, da die Dosissteigerung bei Ihnen möglicherweise abgebrochen werden muss.

Wenn Sie eine größere Menge von FIRDAPSE eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von FIRDAPSE eingenommen haben, als Sie sollten, können Sie sich schwach und unwohl fühlen, und in Teilen Ihres Körpers kann leichtes Kribbeln und Taubheitsgefühl auftreten. Je nachdem, wie viel FIRDAPSE Sie eingenommen haben, kann es zu Krampfanfällen, Erbrechen oder Herzproblemen (Herzrhythmusstörungen) kommen. Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, müssen Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Wenn Sie die Einnahme von FIRDAPSE vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von FIRDAPSE, vergessen haben, nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Dosis nachzuholen, sondern setzen Sie Ihre Behandlung, wie von Ihrem Arzt verordnet, fort.

Wenn Sie die Einnahme von FIRDAPSE abbrechen

Wenn die Behandlung abgebrochen wird, können bei Ihnen Symptome wie Müdigkeit, verlangsamte Reflexe und Verstopfung auftreten. Setzen Sie die Behandlung nicht ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann FIRDAPSE Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie die Behandlung ab und konsultieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn:

- Krampfanfälle (Konvulsionen) auftreten;
- Asthma auftritt.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind:

- Kribbeln und Taubheitsgefühl in dem Bereich rund um den Mund und an den Gliedmaßen (wie Füße und Hände);
- Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen.

Weitere Nebenwirkungen sind:

Die Intensität und Häufigkeit der meisten Nebenwirkungen hängt von der Dosis ab, die Sie einnehmen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet (die Häufigkeiten können aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

- Krampfanfälle (Konvulsionen);
- Husten, übermäßiger oder zäher Schleim in den Atemwegen, Asthmaanfall bei asthmatischen Patienten oder Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte;
- Raynaud-Syndrom (Durchblutungsstörungen, die Finger und Zehen betreffen), kalte Hände und Füße;
- verschleiertes Sehen;
- Herzrhythmusstörungen, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, der auch als Palpitationen bezeichnet wird;
- Schwächegefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen;
- Angstgefühl, Benommenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit;
- Chorea (Bewegungsstörung), Myoklonie (Muskelspasmus oder -zuckungen);
- Anstieg bestimmter Leberenzymwerte (Transaminasen) bei Blutuntersuchungen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST FIRDAPSE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was FIRDAPSE enthält

- Der Wirkstoff ist Amifampridin. Jede Tablette enthält Amifampridinphosphat, entsprechend 10 mg Amifampridin.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Calciumstearat (Ph.Eur.)

Wie FIRDAPSE aussieht und Inhalt der Packung

Weißer, runder, flacher Tablette mit Bruchkante auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

Thermogeformte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (Thermogeformte Aluminium-PVC/PVDC-Lamine), die 10 Tabletten enthalten.

Ein Umkarton enthält 100 Tabletten mit 10 Folienstreifen zu jeweils 10 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

BioMarin Europe Limited
164 Shaftesbury Avenue
London, WC2H 8HL
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP (ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS)
AGEPS
7, rue du Fer à Moulin – BP 09
F-75221 Paris Cedex 05
FRANKREICH

Catalent UK Packaging Ltd.
Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancs, BL5 3XX
Vereinigtes Königreich

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA): <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.