

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder amifampridininfosfat tilsvarende 10 mg amifampridin. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit, rund tablett, flat på den ene siden og med delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Eaton-Lamberts syndrom (Lambert-Eaton myastenisk syndrom, LEMS) hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør påbegynnes under overvåking av en lege som har erfaring med behandling av sykdommen.

Dosering

FIRDAPSE bør gis i oppdelte doser tre eller fire ganger per dag. Den anbefalte startdosen er 15 mg amifampridin daglig, som kan økes trinnvis med 5 mg hver 4. eller 5. dag til maksimalt 60 mg daglig. Ingen enkeltdose bør overskride 20 mg.

Tablettene skal tas sammen med mat. Se pkt. 5.2 for ytterligere informasjon om biotilgjengeligheten til amifampridin under inntak av mat og i fastende tilstand.

Genetiske forskjeller i N-acetyltransferase-enzymene kan forklare de variable systemiske eksponeringene for amifampridin. For videre informasjon, (se pkt. 4.4 og 5.2)

Hvis behandlingen er seponert, kan pasienter oppleve enkelte symptomer på LEMS.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

FIRDAPSE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er anbefalt en startdose på 5 mg amifampridin (en halv tablett) én gang per dag hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos pasienter med mild nedsatt nyre- eller leverfunksjon er det anbefalt en startdose på 10 mg amifampridin (5 mg to ganger per dag). Bestemmelse av dosen for disse pasientene bør gjøres saktere enn hos de uten nedsatt nyre- eller leverfunksjon, med en trinnvis doseøkning på 5 mg hver 7. dag. Dersom det oppstår bivirkninger bør doseøkning avsluttes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av FIRDAPSE hos barn i alderen 0 til 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun for oralt bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Epilepsi
- Ukontrollert astma
- Samtidig bruk av sultoprid (se pkt. 4.5 og 5.1)
- Samtidig bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde (se pkt. 4.5)
- Samtidig bruk av legemidler med et kjent potensial for å medføre en QTc- forlengelse
- Hos pasienter med medfødt QT-syndrom (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikkene til amifampridin er blitt vurdert i en enkeldose fase 1 studie i pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av risikoen for en markant økt eksponering for legemiddel, må pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon kontrolleres nøye. Bestemmelse av dosen amifampridin bør gjøres saktere til pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon enn til de med normal nyre- og leverfunksjon. Doseøkning bør avsluttes dersom det oppstår bivirkninger (se pkt. 4.2).

Anfall

Eksponering for amifampridin er forbundet med en økt risiko for epileptiske anfall. Risikoen for anfall er doseavhengig og er høyere hos pasienter med risikofaktorer som nedsetter terskelen for epilepsi, inkludert bruk i kombinasjoner med andre legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epilepsi (se pkt. 4.5). Dersom det oppstår anfall, må behandlingen avsluttes.

Kreftfremkallende risiko

I en 2-års kostholds-karsinogenesitetstudie ble godartede og ondartede schwannom observert i rotter behandlet med amifampridin (se pkt 5.3). Amifampridin var ikke genotoksisk i standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester. Korrelasjonen mellom bruken av amifampridin og utviklingen av tumorer hos mennesker er ukjent på det nåværende tidspunkt.

De fleste schwannom er godartede og asymptomatiske. De kan finnes på mange steder, derfor kan det kliniske bildet være forskjellig. Man bør vurdere diagnosen schwannom hos pasienter med symptomer som f.eks. en masse som er smertefull ved berøring eller symptomer som ligner på kompressiv nevropati. Schwannom er generelt sentvoksende og kan eksistere i måneder og år uten å produsere symptomer. Fordelen ved å fortsette behandlingen med amifampridin bør gjennomgå hos alle pasienter som utvikler et schwannom.

Amifampridin bør brukes med varsomhet hos pasienter med økt risiko for schwannom, som f.eks. pasienter som tidligere har hatt tumorer, nevrofibromatose type 2 eller schwannomatose.

Effekt på hjerte

Klinisk overvåking og elektrokardiogram(EKG)-monitorering er indisert ved oppstart av behandlingen og deretter årlig. EKG må tas umiddelbart i tilfelle tegn eller symptomer som kan tyde på hjertearytmier. Det ble ikke observert klinisk relevante morfologiske EKG-endringer etter administrering av amifampridin i en studie hos friske frivillige (se pkt. 5.1).

Samtidige sykdommer

Pasienter må informeres om at de må fortelle konsulterende lege at de tar dette legemidlet da det kan være nødvendig med en nøye overvåking av en samtidig sykdom, spesielt astma.

Acetyleringsstatus

Den farmakokinetiske og systemiske eksponeringen for amifampridin påvirkes i betydelig grad av den generelle stoffskifteacetyleringsaktiviteten til den polymorfiske N-acetyl-transferase (NAT)-enzym (acetylator fenotype) og NAT2-genotypen, som er utsatt for genetisk variasjon (se pkt. 5.2), som vist i studien av friske frivillige. I denne studien viste sakte acetylatorer flere bivirkninger enn de raske acetylatorer. Sikkerhetsprofilen i denne studien er konsistent med bivirkninger observert hos pasienter som tar FIRDAPSE.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv utskilling

Det er ingen data om effektene av amifampridin på metabolismen eller den aktive utskilling av andre legemidler. Derfor må det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som har en samtidig behandling med legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv utskilling. Det anbefales overvåking dersom det er mulig. Dosen av legemidlet som tas samtidig må bli justert dersom nødvendig. Samtidig bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde er kontraindisert (se pkt 4.3).

Stoffer som er potente hemmere av enzymer som metaboliserer legemidler (se pkt. 5.2)

Potente cytokrom P450 (CYP450)-enzymhemmere, f.eks. cimetidin, ketokonazol, vil trolig ikke hemme metabolismen til amifampridin ved humane NAT-er og medføre en økt eksponering for amifampridin. Resultatene fra studien om *in vitro* CYP450-hemming antyder at det er usannsynlig at amifampridin spiller noen rolle i metabolismebaserte kliniske legemiddelinteraksjoner relatert til hemming av CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- og CYP3A4-metabolismen av legemidler som administreres samtidig. Likevel bør pasientene overvåkes nøye for bivirkninger ved oppstart av behandling med en potent enzymhemmer eller renal transportørhemmer. Dersom behandlingen med en potent hemmer avsluttes, bør pasienten overvåkes for effekten da det kan bli nødvendig med en økning av amifampridindosen.

Stoffer som er potente induktorer av enzymer som metaboliserer legemidler (se pkt. 5.2)

Resultater fra *in vitro*-studier antyder at det er et lavt potensial for legemiddelinteraksjoner fordi amifampridin inducerer CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzym.

Farmakodynamiske interaksjoner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene til amifampridin, er samtidig bruk av sultoprid eller andre legemidler kjent for å forårsake QT-forlengelse (f.eks. disopyramid, cispride, domperidon, rifampicin og ketokonazol) kontraindisert, da denne kombinasjonen kan føre til en forsterket risiko for ventrikulær takykardi, spesielt torsade de pointes (se pkt. 4.3 og 5.1).

Kombinasjoner som krever forsiktighet ved bruk

Legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epilepsi

Samtidig bruk av amifampridin og midler som er kjent for å nedsette terskelen for epilepsi kan forårsake en økt risiko for anfall. Avgjørelsen for samtidig administrering av krampefremkallende midler eller midler som nedsetter terskelen for epilepsi må grundig vurderes i lys av alvorligheten av medfølgende risikoer. Disse stoffene omfatter de fleste antidepressiva (trisykliske antidepressiva, selektive serotoninopptakshemmere), nevroleptika (fenotiaziner og butyrofenoner), meflokin, bupropion og tramadol (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinasjoner som må tas i betraktning

Legemidler med atropineffekter

Samtidig bruk av FIRDAPSE og legemidler med atropineffekter kan redusere effekten av begge aktive stoffer og må tas hensyn til. Legemidler med atropineffekter omfatter trisykliske antidepressiva, de fleste H1-antihistaminer av atropintype, antikolinerge midler, anti-Parkinson-legemidler, antispasmodiske midler av atropintype, disopyramid, fenotiazin nevroleptika og klozapin.

Legemidler med kolinerge effekter

Samtidig bruk av FIRDAPSE og legemidler med kolinerge effekter (f.eks. direkte eller indirekte kolinesterasehemmere) kan lede til en økt effekt av begge produktene og må tas hensyn til.

Ikke-depolariserende muskelrelakserende legemidler

Samtidig bruk av FIRDAPSE og legemidler med ikke-depolariserende muskelrelakserende effekter (f.eks. mivakurium, piperkurium) kan lede til en nedsatt effekt av begge produktene og må tas hensyn til.

Depolariserende muskelrelakserende legemidler

Samtidig bruk av FIRDAPSE og legemidler med depolariserende muskelrelakserende effekter (f.eks. suksametonium) kan lede til en nedsatt effekt av begge produktene og må tas hensyn til.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

FIRDAPSE skal ikke brukes under graviditet. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under FIRDAPSE-behandling. Det finnes ikke tilstrekkelige kliniske data om eksponerte graviditeter for amifampridin. Amifampridin har ikke vist noen virkning på embryo-føtal levedyktighet og utvikling hos kaniner; men hos rotter ble det derimot vist en økning i antallet mødre som fikk dødfødt avkom (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om amifampridin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige reproduksjonsdata hos dyr har vist tilstedeværelse av amifampridin i melken hos diende hundyr. Utredning av diende neonatale dyr viste ingen indikasjon på bivirkninger ved eksponering overfor amifampridin gjennom brystmelk. Tatt i betraktning av fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med FIRDAPSE skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske sikkerhetsdata tilgjengelig om virkningen av amifampridin på reproduktiv funksjon. Ingen nedsatt fertilitet har blitt observert i ikke-kliniske studier med amifampridin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av bivirkninger som døsigheit, svimmelhet, anfall og tåkesyn, kan amifampridin imidlertid ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Eaton-Lamberts syndrom er en meget sjelden lidelse. Derfor er det liten informasjon om bivirkninger av behandling med amifampridin på grunn av et lavt antall pasienter tilgjengelig.

De vanligste bivirkningene er parestesier (slik som perifere og peribukale parestesier) og gastrointestinale lidelser (slik som epigastralgi, diaré, kvalme og abdominalsmerter). Intensiteten og hyppigheten av de fleste bivirkningene er doseavhengige.

Tabell 1 nedenfor gir en liste over rapporterte bivirkninger av FIRDAPSE.

Bivirkningstabell

Frekvenser er definer som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), Svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Frekvenser ble estimert basert på en klinisk studie for å evaluere effekten av amifampridin på hjertets repolarisering med en enkeltdose på 30 mg eller 60 mg hos friske frivillige.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med FIRDAPSE

MedDRA-database for organklasser	MedDRA Foretrukket uttrykk	Frekvens
Psykiatriske lidelser:	Søvnforstyrrelser, angst	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer:	Kramper, chorea, myokloni, døsigheit, svakhet, tretthet, hodepine	Ikke kjent
	Svimmelhet ¹ , hypoestesi ¹ , parestesi ¹	Svært vanlig
Øyesykdommer:	Uklart syn	Ikke kjent
Hjertesykdommer:	Hjerterytmeforstyrrelser, hjertebank	Ikke kjent
Karsykdommer:	Raynauds syndrom	Ikke kjent
	Kalde ekstremiteter ¹	Vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	Bronkial hypersekresjon, astmaanfall hos pasienter med astma eller pasienter med astmahistorie, hoste	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer:	Hypoestasi oral ¹ , parestesi oral ¹ , perifere and peribukale parestesier, kvalme ¹	Svært vanlig
	Magesmerter	Vanlig
	Diarrhoea epigastralgi	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier:	Forhøyede leverenzymmer (transaminaser)	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer:	Hyperhidrose ¹ , kaldsvette ¹	Svært vanlig

¹ Bivirkninger rapportert i en klinisk studie for å evaluere effekten av amifampridin på kardialrepolarisering med en enkeltdose på 30 mg eller 60 mg hos friske frivillige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er liten erfaring med overdose. Symptomene på akutt overdose omfatter oppkast og magesmerter. Pasienter bør avslutte behandlingen ved tilfeller av overdose. Intet spesifikk antidot er kjent. Understøttende behandling bør gis ut i fra klinisk vurdering, inkludert grundig overvåking av vitale tegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N0 7X X05

Virkningsmekanisme

Amifampridin blokkerer spenningsavhengige kaliumkanaler og forlenger derved presynaptisk cellemembran depolarisasjon. Forlengelse av aksjonspotensialet forsterker transporten av kalsium inn i nerveendene. Den resulterende økning i intracellulære kalsiumkonsentrasjoner fremmer eksocytose av vesikler som inneholder acetylkolin, noe som igjen forsterker nevro-muskulær transmisjon.

Det forbedrer muskelstyrke og amplitudene for aksjonspotensial i hvilende muskel (CMAP - compound muscle action potential) med en total vektet middeldifferanse på 1,69 mV (95 % konfidensintervall (KI) 0,60 til 2,77).

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske profilen for amifampridin er blitt undersøkt for en rekke doser. En prospektiv, placebokontrollert, randomisert studie av 26 pasienter med Eaton-Lamberts syndrom (LEMS) rapporterte klinisk effekt for amifampridin ved standard anbefalt maksimumdose på 60 mg/dag (Sanders *et al.* 2000). Ytterligere to studier med totalt 57 pasienter med LEMS har rapportert data ved høyere doser av amifampridin. McEvoy *et al* 1989 rapporterte data fra en korttidsstudie hos 12 pasienter med LEMS som viste at administrering av amifampridin ved doser opp til 100 mg/dag i en periode på 3 dager var effektiv for behandling av autonome og motoriske symptomer på LEMS. Sanders *et al* 1998 presenterte data om effekt og sikkerhet av amifampridinbehandling ved doser opp til 100 mg/ dag hos 45 pasienter med LEMS som ble behandlet i gjennomsnitt i 31 måneder. I spesielle tilfeller kan derfor høyere doser opp til maksimalt 80 mg/ dag være en fordel dersom det samtidig gjennomføres en hensiktsmessig sikkerhetsovervåking. Det er anbefalt at en doseøkning fra 60 mg/ dag til 80 mg/ dag gjøres trinnvis ved 5 mg økninger hver 7. dag. Doseøkning bør avsluttes dersom det observeres noen bivirkninger eller unormal EKG.

Effekten av en enkeltdose amifampridin fosfat på 30 mg eller 60 mg ble brukt for å evaluere sammenhengen, både farmakokinetisk og på QTc, mellom amifampridin konsentrasjon og kardial repolariseringseksponering hos friske frivillige. Denne evalueringen ble gjennomført i en dobbeltblind, randomisert, crossover- fase 1-studie for å definere effektene av amifampridin fosfat på EKG-en ved disse dosene, sammenlignet med placebo og moxifloxacin (en positiv kontroll) hos friske menn og kvinner som er langsomme acetylatorer (n=52). Det var ingen effekt av amifampridin fosfat på puls, atrioventrikulær ledning eller kardial depolarisering, målt ved hjelp av puls og lengden på PR- og QRS-intervall. Ingen forsøkspersoner fikk nye klinisk relevante morfologiske EKG-endringer etter

administrering av amifampridin fosfat. Det ble ikke observert effekt av amifampridin fosfat på kardial repolarisering, målt ved hjelp av QTc-intervall.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert amifampridin blir hurtig absorbert hos mennesker og når maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) 0,6 til 1,3 time etter inntak (gjennomsnittsverdi).

Hos mennesker påvirkes hastigheten på og omfanget av amifampridinabsorpsjonen av mat. (Se tabell 2) Det var en reduksjon i C_{max} og AUC, og en økning i tid til å nå maksimum plasmakonsentrasjon da amifampridin fosfat ble administrert sammen med mat, sammenlignet med uten mat. En to ganger økning i tiden til å nå C_{max} (T_{max}) ble observert i nærvær av mat. På samme måte var C_{max} og $AUC_{0-∞}$ større i fastende tilstand enn i mett tilstand. Generelt nedsatte og minsket mat absorpsjonen av amifampridin ved en reduksjon i eksponering av C_{max} i gjennomsnitt med ~44 % og redusert eksponering av AUC ~20 %, basert på geometriske gjennomsnittsforskjell (mett-til-fastende).

Tilsynelatende differanser i terminal plasmaelimineringshalveringstid var 3-4 ganger mellom forsøkspersoner i studien om effekt av matinntak. Biotilgjengeligheten er omtrent 93-100 % basert på gjenvunnet umetabolisert amifampridin og en hoved-3-N-acetyleret amifampridinmetabolitt i urinen.

Tabell 2: PK Parametere for amifampridin hos forsøkspersoner som fastet eller inntok mat etter administrasjon etter en enkelt oral dose av amifampridin fosfat

Amifampridin 20 mg	C_{max} (ng/ml) gjennomsnitt (enkeldose), område	$AUC_{0-∞}$ (ng·t/ml) gjennomsnitt (enkeldose), område	T_{max} (t) gjennomsnitt (enkeldose), område	$t_{1/2}$ (t) gjennomsnitt (enkeldose), område
Fastende (N=45)	59,1 (34,4), 16-137	117 (76,6), 22,1-271	0,637 (0,247), 0,25-1,5	2,5 (0,73), 1,23-4,31
Matinntak * (N=46)	40,6 (31,3), 2,81-132	109 (76,4), 9,66-292	1,31 (0,88), 0,5-4,0	2,28 (0,704), 0,822-3,78

* Inntak av et standardisert, fettrikt måltid

I en studie av friske frivillige, ble systemisk eksponering for amifampridin betydelig påvirket av den generelle stoffskifteacetyleringsaktiviteten til NAT-enzymet og NAT2-genotypen. NAT-genene er svært polymorfe og resulterer i fenotyper med variable acetyleringsaktivitetsrater som strekker seg fra sakte til raske. I studien av friske frivillige ble raske acetylatorer definert som å ha et koffeinstoffskifteforhold $>0,3$ og sakte acetylatorer med et koffeinstoffskifteforhold $<0,2$. Det var betydelig høyere eksponering for amifampridin i sakte acetylatorer sammenlignet med raske acetylatorer. Statistiske signifikante forskjeller i amifampridin PK-parametere C_{max} , $AUC_{0-∞}$, $t_{1/2}$ og tydelig nedbryting ble observert mellom raske og sakte acetylatorer ved alle dosenivåer.

Tabell 3: Gjennomsnittlige PK-parametere for amifampridin i friske frivillige etter enkle oraldoser (5-30 mg) i sakte og raske acetylatorfenotyper

Amifampridin-dose (mg)	5		10		20		30	
	6	6	6	6	6	6	6	6
Frivillige (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylator Fenotype	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte
Gjennomsnitt amifampridin PK-parametere								
AUC _{0-t} (ng·t/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-inf} (ng·t/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C _{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T _{max} (t)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (t)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Det gjennomsnittlige koffeinacetylatorforholdet for disse 12 deltakerne som ble gitt fire stigende doser, var 0,408 og 0,172 for henholdsvis raske og sakte acetylator typer.

Distribusjon

Distribusjonen av amifampridin ble studert hos rotter. Etter oral administrasjon av radiomerket [¹⁴C] amifampridin absorberes radioaktivt materiale raskt fra mage/tarm-kanalen og distribueres i stort omfang i hele kroppen. Vevskonsentrasjonene er vanligvis i likhet med eller større enn plasmakonsentrasjonene, med største konsentrasjoner i utskillingsorganer (lever, nyrer og mage-/tarmkanal) og noe vev med kjertelfunksjon (tårekjertler, spyttkjertler, slimkjertler, hypofyse og skjoldbruskkjertler).

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier hos mennesker viser at amifampridin metaboliseres til en enkelt hoved-3-N-acetyleret amifampridinmetabolitt.

Eliminasjon

Hos mennesker utskilles 93,2 % til 100 % av amifampridin i urinen innen 24 timer etter dosering som amifampridin (19 %) og dets 3-N-acetylerete amifampridinmetabolitt (74,0 % til 81,7 %). Plasmaelimineringshalveringstiden er omtrent 2,5 timer for amifampridin og 4 timer for den 3-N-acetylerete amifampridinmetabolitten.

Den generelle clearance av amifampridin er fortrinnsvis på grunn av metabolisme av N-acetylasjon og acetylator fenotype har større virkning på et individs metabolisme og eliminasjon av amifampridin enn har eliminasjon av nyrefunksjon (se tabell 4).

Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering av amifampridin var generelt høyere i frivillige med nedsatt nyrefunksjon enn i frivillige med normal nyrefunksjon, men, NAT2 fenotype hadde en større virkning på et individs eksponering til amifampridin enn nyrefunksjonstatus (se tabell 4). Amifampridineksponering av AUC_{0-∞} var opptil 2 ganger høyere i langsomme acetylatorer og opptil 3 ganger høyere i raske acetylatorer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon. Eksponering av C_{max} var marginalt påvirket av nedsatt nyrefunksjon uansett acetylasjonstatus.

I motsetning, ble eksponeringsnivåene av 3-N-acetylmeterolitt påvirket i større utstrekning ved nedsatt nyrefunksjon enn de for amifampridin. 3-N-acetylmeterolitt-eksponeringen av AUC_{0-∞} var opptil 6,8 ganger høyere i langsomme acetylatorer og opptil 4 ganger høyere for raske acetylatorer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon. Eksponering av C_{max} ble bare marginalt påvirket av nedsatt nyrefunksjon uansett acetylasjonstatus.

Selv om metabolitt er inaktiv på kaliumkanaler, er potensielle off-target virkninger p.g.a. akkumulering ukjente,

Tabell 4: Gjennomsnittlige PK-parameter for amifampridin i friske frivillige og frivillige med nedsatt nyrefunksjon etter enkel oraldose (10 mg) i sakte og raske acetylator fenotyper

Nyrestatus	Normal		Mild		Moderal		Alvorlig	
Frivillige (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fenotype	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte
Gjennomsnittlige amifampridin PK-parametere								
AUC _{0-∞} (ng h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C _{max} (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T _{max} (t)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t _{1/2} (t)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Gjennomsnittlige 3-N-acetyl amifampridon PK-parameter								
AUC _{0-∞} (ng h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4-14
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (t)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,8
t _{1/2} (t)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen data om farmakokinetikkene til amifampridin i pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4,2 og 4,4).

Pediatrik populasjon

Det er ingen data om farmakokinetikken for amifampridin hos pediatrike pasienter (se pkt. 4.2)

Effekten av alder på farmakokinetikken til amifampridin er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I farmakologiske sikkerhetsstudier hos rotter ble det ikke påvist noen effekter relatert til respirasjonssystemet i doser opp til 10 mg/kg eller til sentralnervesystemet opp til 40 mg/kg.

I flerdose toksisitetstudier med rotter og hunder ble det påvist effekter på sentralnervesystemet og det autonome nervesystemet, økt vekt av nyre og lever og effekter på hjertet (annengrads atrioventrikulær blokkering). Ingen sikkerhetsmargin for human eksponering kunne bestemmes fra dyrestudiene på grunn av følsomheten av dyremodellene som ble brukt.

I en 2-års kostholds-karsinogenesitetstudie med rotter, forårsaket amifampridin små, men statistisk signifikante doserelaterte økninger i tilfeller med schwannom hos begge kjønn og endometrial karsinomer hos kvinner. Den kliniske relevansen til disse resultatene er ukjent.

Amifampridin var ikke gentoksisk i standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester, men resultater fra fullstendige karsinogenesitetsstudier er ikke tilgjengelige.

Dyrestudier som evaluerte reproduksjons- og utviklingstoksisitet for amifampridin ble gjennomført på rotter og kaniner ved doser på opptil 75 mg/kg/dag. Amifampridin hadde ingen negative reaksjoner på fertiliteten til hann- eller hunnrotter ved doser opptil 75 mg/kg/dag, og ingen virkning på postnatal utvikling eller fertilitet ble observert hos avkommet til de behandlede dyrene. I en perinatal/postnatal reproduksjonsstudie hos drektige rotter som ble behandlet med amifampridin, ble det observert en doserelatert økning i prosentandelen av mødre med dødfødt avkom (16,7 % – 20 %) ved 22,5 mg/kg/dag (1,1 og 2,7 ganger dosen på 80 mg per dag hos mennesker basert på C_{max}). I en lignende studie med drektige kaniner ble det derimot ikke sett noen virkning på embryo-føtal levedyktighet ved evaluering rett før fødsel ved doser på opptil 57 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri kolloidal silisiumdioksid (silika)
Kalsiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforert enhetsdose i termoformet blisterpakning (termoformet aluminium-PVC/PVDC-laminerte ark) som inneholder 10 tabletter.

Én boks inneholder 100 tabletter med 10 strips á 10 tabletter hver.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin Europe Limited,
10 Bloomsbury Way
London, WC1A 2SL
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/601/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. desember 2009

Dato for siste fornyelse: 1. desember 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

EXCELLA GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Tyskland

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Etablere et Lambert Eaton-pasientregister som definert i RMP og også inkludere mål på effekt.	Årlige rapporter: som en del av det årlige revurderingsunderlaget

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg tabletter
amifampridin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder amifampridinofosfat tilsvarende 10 mg amifampridin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin Europe Limited,
10 Bloomsbury Way
London, WC1A 2SL
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/601/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

FIRDAPSE

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREKKODE

2D-strekkode med unik identifikator

18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIG LESELIGE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Perforert enhetsdose termoformet blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg **tabletter**
amifampridin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

FIRDAPSE 10 mg tabletter amifampridin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva FIRDAPSE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker FIRDAPSE
3. Hvordan du bruker FIRDAPSE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer FIRDAPSE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva FIRDAPSE er og hva det brukes mot

FIRDAPSE blir brukt til behandling av symptomene på en sykdom i nerver og muskler som kalles Eaton-Lamberts syndrom (Lambert-Eaton myastenisk syndrom, LEMS) hos voksne. Denne sykdommen er en lidelse som påvirker overføring av nerveimpulser i muskler og som medfører muskelsvakhet. Den kan være forbundet med visse typer svulster (paraneoplastisk form av LEMS) eller uten disse svulstene (ikke-paraneoplastisk form av LEMS).

Hos pasienter som lider av denne sykdommen blir et kjemisk stoff som kalles acetylkolin som overfører nerveimpulser til musklene, ikke frigjort normalt, og musklene mottar få eller ingen nervesignaler.

FIRDAPSE virker ved å øke frigjøringen av acetylkolin og hjelper musklene til å motta nervesignaler.

2. Hva du må vite før du bruker FIRDAPSE

Bruk ikke FIRDAPSE

- dersom du er allergisk overfor amifampridin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har en ukontrollert astma
- dersom du er epileptiker
- sammen med legemidler som kan forandre den elektriske aktiviteten i hjertet (QT-intervallforlengelse som påvises i elektrokardiogrammet), som f.eks.:
 - sultoprid (et legemiddel som blir foreskrevet for å regulere visse atferdsforstyrrelser hos voksne)
 - legemidler for antiarytmika (f.eks. disopyramid)
 - legemidler til behandling av fordøyelsesproblemer (f.eks. cisaprid, domperidon)

- legemidler for behandling av betennelser – antibiotika (f.eks. rifampicin) og soppmidler (f.eks. ketokonazol)
- sammen med legemidler med en terapeutisk dose nær maksimal sikker dose
- dersom du er født med hjerteproblemer (medfødte QT-syndromer)

Dersom du er i tvil, rådfør deg med legen din eller apotek.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker FIRDAPSE.

Rådfør deg med lege før du bruker FIRDAPSE dersom du har:

- astma
- tidligere hatt anfall (kramper)
- nyreproblemer
- leverproblemer

Legen din vil nøye kontrollere hvordan FIRDAPSE virker på deg og kan ha behov for å forandre dosen legemiddel som du tar. Legen din vil også kontrollere hjertet ditt ved oppstart av behandlingen og deretter også hvert år.

Dersom du har LEMS, men ikke har kreft, vil legen din gjøre en grundig vurdering av en mulig risiko for kreft med FIRDAPSE før behandlingen starter.

Fortell enhver lege som du konsulterer at du bruker FIRDAPSE.

Stopp behandlingen og rådfør deg straks med legen din ved:

- anfall (kramper)
- astma

Andre legemidler og FIRDAPSE

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Noen legemidler kan samhandle med FIRDAPSE når de tas sammen. Følgende legemidler må ikke kombineres med FIRDAPSE:

- Legemidler som kan endre den elektriske aktiviteten i hjertet (forlenget QT-intervall - påvises med elektrokardiogram) f.eks. sultoprid, disopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicin, og ketokonazol (se "Bruk ikke FIRDAPSE")

Det er spesielt viktig å fortelle legen din dersom du bruker eller planlegger å bruke et av de følgende legemidlene:

- legemidler for malaria (f.eks. halofantrin og meflokin)
- tramadol (et smertestillende legemiddel)
- antidepressiva- trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin, amoksapin) og selektive serotonin reopptakshemmere (f.eks. citalopram, dapoksetin) og atypiske antidepressiva (f.eks. bupropion)
- legemidler for mentale problemer (f.eks. haloperidol, karbamazepin, klorpromazin, klozapin)
- legemidler for behandling av Parkinsons sykdom, antikolinergika (f.eks. triheksylfenidyl, mesylat), MAO-B-hemmere (f.eks. selegilin, deprenyl), COMT-hemmere (f.eks. entakapon)
- legemidler for behandling av allergier; antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, cimetidin)
- legemidler for å slappe av musklene dine (f.eks. mivakurium, piperkurium, suksametonium)
- sedativer (f.eks. barbiturater)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

FIRDAPSE bør ikke brukes dersom du er gravid. Du må bruke effektiv prevensjon under behandlingen. Dersom du oppdager at du er gravid under behandlingen, må du straks fortelle det til legen din.

Det er ikke kjent om FIRDAPSE blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Du og legen bør diskutere risikoer og fordeler med å fortsette å ta FIRDAPSE mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan medføre døsigheit, svimmelhet, anfall (kramper) og tåkesyn som kan innvirke på den evne til å kjøre eller bruke maskiner. Du må ikke kjøre eller bruke maskiner dersom du får noen av disse bivirkningene.

3. Hvordan du bruker FIRDAPSE

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosen som du får, er beregnet av legen din og basert på hvor sterke symptomene dine er og visse genetiske faktorer. Denne dosen er bare beregnet for deg.

Startdosen er 5 mg amifampridin (en halv tablett) tre ganger daglig (dvs. 15 mg daglig). Legen din kan øke denne dosen sakte, først til 5 mg (en halv tablett) fire ganger daglig (dvs. 20 mg daglig). Deretter kan legen din fortsette å øke din totale daglige dose trinnvis ved å øke med 5 mg (en halv tablett) pr. dag hver 4. eller 5. dag.

Den maksimalt anbefalte dosen er 60 mg daglig (dvs. totalt seks tabletter som tas med mellomrom i løpet av dagen). Totale daglige doser over 20 mg bør deles opp i to til fire separate doser. Ingen enkeltdose bør overskride 20 mg (to tabletter).

Tablettene har en delestrek som gjør det mulig å dele tablettene i to. Tablettene bør svelges med litt vann og tas sammen med mat.

Pasienter med lever-/nyreproblemer:

FIRDAPSE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lever- eller nyreproblemer. Det anbefales en startdose på 5 mg (en halv tablett) FIRDAPSE daglig hos pasienter med moderat til alvorlig lever- eller nyreproblemer. For pasienter med mild nedsatt lever- eller nyrefunksjon anbefales en startdose på 10 mg (5 mg 2 ganger om dagen) FIRDAPSE. Hos disse pasientene bør dosen FIRDAPSE økes saktere enn hos de uten lever- eller nyreproblemer med trinnvise økninger på 5 mg hver 7. dag. Dersom det oppstår bivirkninger, rådfør deg med legen din da det kan være nødvendig å stoppe økningen av dosen.

Dersom du tar for mye av FIRDAPSE

Dersom du tar mer FIRDAPSE enn det du skulle, kan det hende at du kaster opp eller får magesmerter. Dersom du får noen av disse symptomene, skal du straks kontakte legen din eller apotek.

Dersom du har glemt å ta FIRDAPSE

Dersom du glemmer å ta FIRDAPSE, må du ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose, men fortsette med behandlingen slik som angitt av legen din.

Dersom du avbryter behandling med FIRDAPSE

Dersom behandlingen avsluttes, kan du erfare symptomer slik som tretthet, sene reflekser og forstoppelse. Ikke avslutt behandlingen uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Avslutt behandlingen og rådfør deg straks med legen dersom du får:

- anfall (kramper)
- astma

Svært vanlig rapporterte bivirkninger som kan påvirke mer enn 1 av 10 personer er:

- kribling og nummenhet rundt munnen og ekstremitetene (slik som føtter og hender),
- redusert følelse av berøring
- kvalme
- svimmelhet
- økt svetting, kaldsvette

Vanlige bivirkninger som kan påvirke mer enn 1 av 10 personer er:

- magesmerter
- kalde hender og føtter

Andre bivirkninger er:

Intensiteten og hyppigheten av de fleste bivirkningene er avhengig av dosen som du tar. De følgende bivirkninger er også blitt rapportert (hyppigheten kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data):

- Raynauds syndrom (sirkulasjonslidelse som innvirker på fingre og tær)
- diarré
- anfall (kramper)
- hoste, for mye eller viskøst slim i luftveiene, astmaanfall hos astmapasienter eller pasienter som tidligere har hatt astma
- tåkesyn
- hjerterytmelidelser, hurtige og uregelmessige hjerteslag; palpitasjoner
- slapphet, tretthet, hodeverk
- angst, søvnforstyrrelser, døsighet
- chorea (bevegelseslidelse), myokloni (muskelkramper eller rykninger)
- økning i visse leverenzymmer (transaminaser) som påvises i blodtester

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer FIRDAPSE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av FIRDAPSE

- Virkestoff er amifampridin. Hver tablett inneholder amifampridininfosfat tilsvarende 10 mg amifampridin.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kolloidal silisiumdioksid (silika) og kalsiumstearat.

Hvordan FIRDAPSE ser ut og innholdet i pakningen

Hvit, rund tablett, flat på den ene siden og med delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

Perforert enhetsdose i termoformet blisterpakning (termoformet aluminium-PVC/PVDC-laminerte ark) som inneholder 10 tabletter.

En eske inneholder 100 tabletter, hver med 10 strips med 10 tabletter hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

BioMarin Europe Limited,
10 Bloomsbury Way
London, WC1A 2SL
Storbritannia

Tilvirker

EXCELLA GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Tyskland

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg IV

Begrunnelse for én tilleggsfornyelse

Begrunnelse for én tilleggsfornyelse

Basert på data som har blitt tilgjengelig siden innvilgelsen av den opprinnelige markedsføringstillatelsen, mener CHMP at balansen mellom nytte og risiko av Firdapse fortsatt er positiv, men at sikkerhetsprofilen skal overvåkes nøye av følgende grunner:

Firdapse ble godkjent under eksepsjonelle forhold og to spesifikke forpliktelser, begge knyttet til sikkerhet, er fortsatt utestående, dvs. pasientregistret og karsinogenitetsstudiene.

Når det gjelder eksponering anså CHMP videre at tilgjengelige sikkerhetsdata gjennom Lambert-Eaton myastenisk syndrom (LEMS)-registret, siden innvilgelse av den første markedsføringstillatelse var begrenset, da bare 37 personer som ble rekruttert til registeret, fikk Firdapse. Etter planen skal registeret fortsettes inntil minst 70 pasienter, som er satt på Firdapse, er rekruttert. Disse pasientene skal følges opp i inntil 5 år og minimum 3 år for siste pasient som ble rekruttert til registeret.

CHMP anså også at selv om Firdapse markedsføres i de fleste EU-land, er størrelsen på pasientpopulasjonen begrenset, noe som resulterer i begrensninger av den samlede eksponeringen for legemiddelet. I tillegg er CHMP klar over at apotekpreparater av amifampridin fortsatt blir brukt, noe som ytterligere begrenser antall pasienter behandlet med Firdapse.

Basert på disse spørsmålene, var CHMP av den oppfatning at en ytterligere fem års fornyelse på grunnlag av legemiddelovervåkning er nødvendig.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal fortsette å sende inn årlige PSUR (periodisk sikkerhetsrapport), inntil annet er spesifisert av CHMP.