

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Amifampridin SERB 10 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält Amifampridinphosphat, entsprechend 10 mg Amifampridin.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Weiß, runde Tablette mit ca. 10 mm Durchmesser, flach auf einer Seite, mit Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Dosierung

Amifampridin SERB sollte aufgeteilt auf mehrere Dosen, drei- bis viermal täglich, eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 15 mg Amifampridin 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. Siehe auch Abschnitt 5.2 für weitere Informationen zur Bioverfügbarkeit von Amifampridin in der Anwendung im nicht nüchternen und im nüchternen Zustand.

Wenn die Behandlung abgebrochen wird, können bei Patienten die Symptome von LEMS auftreten.

#### *Nieren- oder Leberinsuffizienz*

Wenn Amifampridin SERB bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz angewendet wird, ist Vorsicht geboten. Eine Anfangsdosis von 5 mg Amifampridin (eine halbe Tablette) einmal pro Tag wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nieren- oder Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg Amifampridin (zweimal täglich 5 mg) pro Tag 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).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amifampridin SERB bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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**

#### Nieren- und Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Amifampridin wurde in einer Einzeldosis-Phase-I-Studie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Es wurden keine Studien an Patienten mit 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 abubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Krampfanfälle

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 herabsetzen, erhöht; dazu gehört die Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich die Schwelle für das Auftreten epileptischer Anfälle herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Krampfanfall auftritt, ist die Behandlung abubrechen.

#### Karzinogenitätsrisiko

In einer 2-jährigen Fütterungsstudie zur Karzinogenizität wurden benigne und maligne Schwannome bei mit Amifampridin behandelten Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Amifampridin war in einer Standard-Testreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests nicht genotoxisch. Ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Amifampridin und der Entwicklung von Tumoren beim Menschen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Die meisten Schwannome sind gutartig und asymptomatisch. Sie können sich an verschiedenen Stellen bilden, sodass die klinische Präsentation vielfältig sein kann. Die Diagnose Schwannom sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Symptome wie eine bei Palpation schmerzhaft Masse oder Symptome ähnlich einer kompressiven Neuropathie entwickeln. Schwannome wachsen im Allgemeinen langsam und können über Monate oder Jahre keinerlei Symptome verursachen. Der Nutzen einer fortgesetzten Behandlung mit Amifampridin sollte für alle Patienten, die an einem Schwannom erkranken, geprüft werden.

Amifampridin sollte bei Patienten mit erhöhtem Schwannomrisiko, z. B. bei Patienten mit Vorerkrankungen wie Tumoren, Neurofibromatose Typ 2 oder Schwannomatose, mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### Kardiale Wirkungen

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.

#### Begleiterkrankungen

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**

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

*Arzneimittel, die durch Stoffwechsel oder aktive Sekretion ausgeschieden werden*

Es gibt keine Daten über die 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)*

Potente Cytochrom P450 (CYP450)-Enzyminhibitoren, z. B. Cimetidin, Ketoconazol, hemmen den Stoffwechsel von Amifampridin durch humane N-Acetyl-Transferase (NAT)-Enzyme wahrscheinlich eher nicht und tragen damit nicht zu einer erhöhten Amifampridin-Exposition bei. Die Ergebnisse aus der *in vitro*-Studie zur CYP450-Hemmung deuten darauf hin, dass Amifampridin wahrscheinlich keine Rolle in Metabolismus-basierten klinischen Arzneimittelwechselwirkungen bezogen auf die Hemmung des CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- und CYP3A4-Metabolismus von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln spielt. Ungeachtet dessen sind die Patienten, wenn die Behandlung mit einem potenten Enzyminhibitor oder renalen Transporterinhistor eingeleitet wird, 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)*

Die Ergebnisse aus *in vitro*-Studien lassen ein geringes Potential für Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln aufgrund der Enzyminduktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4-Enzyme durch Amifampridin vermuten.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von Amifampridin ist die gleichzeitige Anwendung von Sultoprid oder anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine QT-Verlängerung hervorrufen (z. B. Disopyramid, Cisaprid, Domperidon, Rifampicin und Ketoconazol) kontraindiziert, da diese Kombination das Risiko für eine 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 Amifampridin und Substanzen, die bekanntermaßen die epileptische Krampfschwelle herabsetzen, kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle führen. 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 anticholinergem Wirkung*

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

##### *Arzneimittel mit cholinergem Wirkung*

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Amifampridin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amifampridin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Für Amifampridin liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Amifampridin hat bei Kaninchen keine Wirkungen auf die Lebensfähigkeit und Entwicklung von Embryonen/Feten gezeigt, aber bei Ratten wurden mehr Muttertiere mit Totgeburten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amifampridin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In Tierstudien wurde Amifampridin in der Milch säugender Muttertiere festgestellt. Bei der Untersuchung gesäugter neugeborener Tiere zeigten sich keine unerwünschten Wirkungen durch die Amifampridin-Exposition über die Muttermilch. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Amifampridin SERB verzichtet werden soll / die Behandlung mit Amifampridin SERB zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

## Fertilität

Über die Wirkungen von Amifampridin auf die Reproduktionsfunktion liegen präklinische Sicherheitsdaten vor. In präklinischen Studien mit Amifampridin wurde keine Beeinträchtigung der Reproduktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Aufgrund von unerwünschten Wirkungen wie Schläfrigkeit, Benommenheit, Krampfanfällen und verschleiertem Sehen hat Amifampridin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die 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.

In der nachstehenden Tabelle sind die für Amifampridin berichteten unerwünschten Wirkungen aufgelistet.

### Tabellarische Liste unerwünschter Wirkungen

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten wurden auf der Grundlage einer klinischen Studie zur Untersuchung der Wirkungen von Amifampridin auf die kardiale Repolarisation an gesunden Freiwilligen nach einer Einzeldosis von 30 mg oder 60 mg geschätzt.

**Tabelle 1: Für Amifampridin berichtete unerwünschte Wirkungen**

<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>MedDRA Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen, Angstzustände	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Konvulsionen, Chorea, Myoklonie, Benommenheit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen	Nicht bekannt
	Schwindel <sup>1</sup> , Hypästhesie <sup>1</sup> , Parästhesie <sup>1</sup>	Sehr häufig
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Herzrhythmusstörungen, Palpitationen	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Raynaud-Syndrom	Nicht bekannt
	Kalte Extremitäten <sup>1</sup>	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchiale Hypersekretion, Asthma-Anfall bei asthmatischen Patienten oder Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte, Husten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Orale Hypästhesie <sup>1</sup> , orale Parästhesie <sup>1</sup> , periphere und peribukkale Parästhesien, Übelkeit <sup>1</sup>	Sehr häufig

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Nebenwirkung	Häufigkeit
	Abdominale Schmerzen	Häufig
	Diarrhö, Epigastralgie	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose <sup>1</sup> , kalter Schweiß <sup>1</sup>	Sehr häufig

<sup>1</sup> Unerwünschte Wirkungen, die in einer klinischen Studie zur Untersuchung der Wirkungen von Amifampridin auf die kardiale Repolarisation an gesunden Freiwilligen nach einer Einzeldosis von 30 mg oder 60 mg beobachtet wurden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Zu den Manifestationen einer akuten Überdosierung gehören unter anderem Erbrechen und abdominale Schmerzen. Bei Überdosierung sollten die Patienten die Behandlung absetzen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Eine unterstützende Behandlung sollte in dem Maß erfolgen, wie dies klinisch indiziert ist. Dazu gehört eine engmaschige Überwachung der Vitalzeichen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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).

#### Pharmakodynamische Wirkung

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 Nebenwirkungen oder EKG-Anomalien festgestellt werden.

Zur Bewertung der pharmakokinetischen QTc-Beziehung der Amifampridinkonzentration auf die kardiale Repolarisation bei gesunden Freiwilligen wurde die Auswirkung einer Einzeldosis von 30 mg oder 60 mg Amifampridinphosphat verwendet. Diese Beurteilung wurde in einer doppelblinden, randomisierten Phase-1-Studie mit Cross-over-Design durchgeführt, um die Auswirkungen von Amifampridinphosphat auf das EKG bei diesen Dosen im Vergleich zu Placebo und Moxifloxacin (einer Positivkontrolle) bei gesunden Männern und Frauen, die langsame Acetylierer sind, zu definieren (n = 52). Basierend auf der gemessenen Herzfrequenz und der Dauer der PR- und QTc-Intervalle gab es keine Auswirkung von Amifampridinphosphat auf die Herzfrequenz, die atrioventrikuläre Reizleitung oder die kardiale Repolarisation. Kein Proband entwickelte nach Gabe von Amifampridinphosphat neue, klinisch relevante Veränderungen in der EKG-Morphologie. Basierend auf der Beurteilung der QTc-Intervalle gab es keine Auswirkung von Amifampridinphosphat auf die kardiale Repolarisation.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Auslassstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Amifampridinphosphat bei Patienten mit LEMS im Alter von 18 Jahren oder älter (n=26) durchgeführt. Für die Patienten wurde für mindestens 7 Tage vor der Randomisierung eine stabile Amifampridinphosphat-Dosis und Amifampridinphosphat-Frequenz aufrechterhalten. In dieser viertägigen Studie wurden Patienten an Tag 0 nach dem Zufallsprinzip (1:1) Amifampridinphosphat (in der für den Patienten optimalen Dosis) oder Placebo zugewiesen. Die Ausgangswert-Beurteilungen wurden an Tag 0 durchgeführt. Die primären Endpunkte waren die Änderung in Bezug auf den Ausgangswert (CFB) des Patient Global Impression (SGI) Scores und des Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Scores an Tag 4. Ein sekundärer Wirksamkeitsempunkt war die Änderung des CGI-I Scores in Bezug auf den Ausgangswert an Tag 4, die durch die behandelnden Ärzte festgestellt wurde. Patienten durften peripher wirksame Cholinesterasehemmer oder Kortikosteroide in stabilen Dosen anwenden. Patienten mit kürzlicher Anwendung immunmodulierender Therapien (z. B. Azathioprin, Mycophenolat, Ciclosporin), von Rituximab, intravenösem Immunglobulin G und Plasmapherese wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 55,5 Jahren (Bereich: 31 bis 75 Jahre). 62 % waren weiblich und 38 % waren männlich.

Nach dem viertägigen, doppelblinden Unterbrechungszeitraum war die Muskelstärke bei den mit Amifampridinphosphat behandelten Patienten gleich geblieben, wohingegen die mit Placebo behandelten Patienten im Vergleich dazu eine Abnahme der Muskelstärke aufwiesen. Die beobachtete Mittelwertdifferenz bei der Änderung der QMG insgesamt und des SGI in Bezug auf den Ausgangswert zwischen den Behandlungen betrug jeweils -6,54 (95 % CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) und 2,95 (95 % CI: 1,53, 4,38; p=0,0003), beides statistisch signifikant zugunsten von Amifampridinphosphat. Außerdem zeigten die von den Ärzten an Tag 4 bestimmten CGI-I-Scores eine signifikante Verbesserung bei Patienten, die weiterhin Amifampridinphosphat erhielten, im Vergleich zu Placebo (p = 0,0020).



**Tabelle 2: Zusammenfassung der Änderungen bei den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten in Bezug auf den Ausgangswert**

Beurteilung	Amifampridin (n=13)	Placebo (n=13)
<b>QMG-Scores<sup>a</sup></b>		
LS-Mittelwert <sup>d</sup>	0,00	6,54
LS-Mittelwertdiff. (95 % CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-Wert <sup>d</sup>	0,0004	
<b>SGI-Scores<sup>b</sup></b>		
LS-Mittelwert <sup>d</sup>	-0,64	-3,59
LS-Mittelwertdiff. (95 % CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-Wert <sup>d</sup>	0,0003	
<b>CGI-I-Scores<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SA)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-Wert <sup>e</sup>	0.0020	

<sup>a</sup>. Gesamtbereich des QMG-Scores 0 – 39, 13 Punkte, 0-3 Punkte für jeden Test. Je mehr Punkte = desto schlimmer die Symptome.

<sup>b</sup>. SGI ist eine 7-Punkte-Skala zur Bewertung des Gesamteindrucks der Wirkungen der Studienbehandlung (1 = sehr schlimm bis 7 = sehr erfreulich).

<sup>c</sup>. CGI-I ist eine 7-Punkte-Skala auf Basis der Veränderung von Symptomen, Verhalten und funktionalen Fähigkeiten (1 = sehr stark verbessert bis 7 = sehr stark verschlechtert).

<sup>d</sup>. Die CFB für den QMG-Gesamtscore wurde als das Ansprechen modelliert, mit Fixed-Effects-Bedingungen für die Behandlung und QMG bei Studienbeginn.

<sup>e</sup>. p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest für Behandlungsunterschiede.

Das Referenzarzneimittel, das Amifampridin enthält, wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zum Referenzarzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechend der des Referenzarzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Oral verabreichtes Amifampridin wird beim Mensch schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen innerhalb von 0,6 bis 1,3 Stunden (Mittelwerte) erreicht werden.

Beim Menschen wird die Geschwindigkeit und der Grad der Resorption von Amifampridin durch die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit beeinflusst (siehe Tabelle 3). Im Vergleich zu einer Einnahme unabhängig von einer Mahlzeit kam es zu einem Abfall der  $C_{\max}$  und einer Verkleinerung der Fläche unter der Kurve (AUC) sowie zu einer Verlängerung der Zeit bis zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentrationen, wenn Amifampridinphosphat zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen von  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) auf das Doppelte wurde bei gleichzeitiger Einnahme einer Mahlzeit beobachtet. Genauso fanden sich auch höhere Werte für  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-\infty}$  im nüchternen Zustand im Vergleich zum nicht nüchternen Zustand. Insgesamt verlangsamte und verringerte Nahrung die Absorption von Amifampridin und führte (basierend auf den geometrischen Mittelwerten (Nüchtern zu Nicht-Nüchtern)) zu einer durchschnittlichen Abnahme der Exposition um ~ 44 % ( $C_{\max}$ ) bzw. ~ 20 % (AUC).

Im Hinblick auf die terminale Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma belief sich der Unterschied in der Studie, die die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit untersuchte, auf das 3- bis 4-Fache zwischen den einzelnen Probanden. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 93-100 % basierend auf den Wiederfindungsraten von nicht metabolisiertem Amifampridin und einem 3-N-acetylierten Hauptmetaboliten von Amifampridin im Urin.

**Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter für Amifampridin bei nicht nüchternen und nüchternen Probanden nach der Einnahme einer Einzeldosis von Amifampridinphosphat.**

<b>Amifampridin 20 mg</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml) Mittel (SD), Varianzbereich</b>	<b>AUC<sub>0-∞</sub> (ng·h/ml) Mittel (SD), Varianzbereich</b>	<b>T<sub>max</sub> (h) Mittel (SD), Varianzbereich</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h) Mittel (SD), Varianzbereich</b>
Nüchtern (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
Nicht nüchtern* (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

\* Nach Verzehr einer fettreichen Standardmahlzeit

In einer Studie an gesunden Probanden wurde die systemische Exposition von Amifampridin insbesondere durch die gesamte metabolische Aktivität der Acetylierung der NAT-Enzyme und den NAT2-Genotyp erheblich beeinflusst. Die NAT-Gene sind sehr polymorph und führen zu Phänotypen mit variablen Acetylierungsaktivitäten von langsam bis schnell. In der Studie mit gesunden Probanden wurden schnelle Acetylierer als Probanden mit einem Koffein-Metaboliten-Verhältnis > 0,3 und langsame Acetylierer als Probanden mit einem Koffein-Metaboliten-Verhältnis < 0,2 definiert. Bei langsamen Acetylierern fand sich im Vergleich zu schnellen Acetylierern eine deutlich höhere Exposition gegenüber Amifampridin. Statistisch signifikante Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parameter C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub> und der scheinbaren Clearance von Amifampridin wurden zwischen den schnellen und langsamen Acetylierern bei allen Dosierungen beobachtet. In dieser Studie erlitten langsame Acetylierer mehr Nebenwirkungen als schnelle Acetylierer. Das Sicherheitsprofil in dieser Studie stimmte mit den Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Amifampridin beobachtet wurden, überein.

**Tabelle 4: Mittelwerte der PK-Parameter für Amifampridin bei gesunden Probanden nach der Einnahme einer Einzeldosis (5-30mg) bei Langsam- und Schnell-Acetylierer-Phänotypen**

<b>Amifampridin-Dosis (mg)</b>	<b>5</b>		<b>10</b>		<b>20</b>		<b>30</b>	
Probanden (n)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylierer- Phänotyp	Schnell	Langsam	Schnell	Langsam	Schnell	Langsam	Schnell	Langsam
<b>Mittelwerte der Amifampridin PK-Parameter</b>								
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T <sub>max</sub> (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t <sub>1/2</sub> (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Das mittlere Koffein-Acetylierer-Verhältnis bei diesen 12 Probanden, die vier Eskalationsdosierungen erhielten, betrug 0,408 und 0,172 für schnelle bzw. langsame Acetylierer-Typen.

#### Verteilung

Die Verteilung von Amifampridin wurde bei der Ratte untersucht. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem [<sup>14</sup>C] Amifampridin, wird das radioaktive Material rasch aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und weit im Körper verteilt. Die Gewebekonzentrationen sind im Allgemeinen ähnlich wie oder höher als die Plasmakonzentrationen, wobei die höchste Konzentration in den Ausscheidungsorganen (Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt) und in bestimmten Geweben mit Drüsenfunktion (Tränendrüse, Speicheldrüsen, Schleimdrüsen, Hypophyse und Schilddrüse).

## Biotransformation

*In vitro*- und *in vivo*-Studien beim Menschen deuten darauf hin, dass Amifampridin zu einem einzigen 3-N-acetylierten Hauptmetaboliten verstoffwechselt wird.

## Elimination

Beim Menschen werden 93,2 % bis 100 % des Amifampridin innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme von Amifampridin (19 %) und als 3-N-acetylierter Metabolit von Amifampridin (74,0 % bis 81,7 %) über den Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt etwa 2,5 Stunden für Amifampridin und 4 Stunden für den 3-N-acetylierten Metaboliten von Amifampridin.

Der Gesamt-Clearance von Amifampridin basiert vor allem auf dem Abbau durch N-Acetylierung und der Acetylator-Phänotyp hat einen größeren Einfluss auf den Stoffwechsel einer Person und die Elimination von Amifampridin, als die Ausscheidung über die Nieren (siehe Tabelle 5).

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition gegenüber Amifampridin war im Allgemeinen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion; dabei hatte der NAT2-Phänotyp allerdings eine größere Auswirkung auf die Exposition einer Person gegenüber Amifampridin als die Nierenfunktion (siehe Tabelle 5). Die Amifampridin-Exposition ( $AUC_{0-\infty}$ ) war im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion bis zu 2-fach höher bei langsamen Acetylierern und bis zu 3-fach höher bei schnellen Acetylierern mit stark eingeschränkter Nierenfunktion. Die Exposition ( $C_{max}$ ) wurde durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nur minimal beeinflusst, unabhängig von Acetylator-Status.

Im Gegensatz dazu wurde die 3-N-Acetyl-Metabolit-Exposition durch eine eingeschränkte Nierenfunktion stärker beeinflusst als die Exposition gegenüber Amifampridin.

Die 3-N-Acetyl-Metabolit-Exposition ( $AUC_{0-\infty}$ ) war im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion bis zu 6,8-fach höher bei langsamen Acetylierern und bis zu 4-fach höher bei schnellen Acetylierern mit schwerer Niereninsuffizienz. Die Exposition ( $C_{max}$ ) wurde durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nur minimal beeinflusst, unabhängig von Acetylator-Status. Der Metabolit zeigt zwar keine Wirkung an den Kaliumkanälen, potentielle Off-Target-Wirkungen aufgrund von Akkumulation sind bisher nicht bekannt.

**Tabelle 5: Mittelwerte der PK-Parameter von Amifampridin bei gesunden Probanden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Einnahme einer Einzeldosis (10mg) in langsamen und schnellen Acetylator-Phänotypen**

Nierenstatus	Normal		Geringe Beeinträchtigung		Mittlere Beeinträchtigung		Schwere Beeinträchtigung	
Teilnehmer (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 Phänotype	Schnel l	Langsa m	Schnel l	Langsa m	Schnel l	Langsa m	Schnel l	Langsa m
Mittelwerte der PK-Parameter von Amifampridin								
$AUC_{0-\infty}$ (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
$T_{max}$ (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Mittelwerte der PK-Parameter von 3-N-acetyl Amifampridin								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
$C_{max}$ (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178

T <sub>max</sub> (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t <sub>1/2</sub> (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

### Beeinträchtigte Leberfunktion

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik von Amifampridin bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik von Amifampridin bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 4.2).

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Sicherheitspharmakologie an Ratten ergaben bis zu 10 mg/kg keine Wirkungen auf das respiratorische System oder bei bis zu 40 mg/kg auf das zentrale Nervensystem.

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

In einer 2-jährigen Fütterungsstudie zur Karzinogenizität verursachte Amifampridin eine geringfügige, aber statistisch signifikante dosisbezogene Zunahme von Schwannomen bei beiden Geschlechtern und von Endometriumkarzinomen bei weiblichen Ratten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Amifampridin war in einer Standardbatterie von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests nicht genotoxisch.

Es wurden Tierstudien an Ratten und Kaninchen zur Untersuchung der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Amifampridin in Dosierungen bis zu 75 mg/kg/Tag durchgeführt. Amifampridin zeigte in Dosierungen bis zu 75 mg/kg/Tag weder unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten noch auf die postnatale Entwicklung oder Fertilität der Nachkommen behandelter Tiere. In einer perinatalen/postnatalen Reproduktionsstudie an trächtigen Ratten wurde unter Amifampridin in Dosierungen von 22,5 mg/kg/Tag bzw. 75 mg/kg/Tag (entspricht basierend auf dem C<sub>max</sub> dem 1,1- bzw. 2,7- Fachen der 80-mg-Tagesdosis für Menschen) eine dosisabhängige Zunahme der Muttertiere mit Totgeburten festgestellt (16,7 % bis 20 %). Allerdings zeigten sich in einer ähnlichen Studie an trächtigen Kaninchen mit Dosierungen bis zu 57 mg/kg/Tag keine Wirkungen auf die Lebensfähigkeit von Embryonen/Feten, die direkt vor der Geburt untersucht worden waren.

## **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**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 x 1 Tablette in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium//PVC/PVDC.

Packungsgrößen: 90 x 1 Tablette, 100x 1 Tablette, und 120 x 1 Tablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1646/001  
EU/1/22/1646/002  
EU/1/22/1646/003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

EXCELLA GmbH & Co. KG  
Nürnberger Straße 12  
90537 Feucht  
Deutschland

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgien

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch..

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **KARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Amifampridin SERB 10 mg Tabletten  
Amifampridin

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Amifampridinphosphat, entsprechend 10 mg Amifampridin.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 x 1 Tablette  
100 x 1 Tablette  
120 x 1 Tablette

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

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1646/001  
EU/1/22/1646/002  
EU/1/22/1646/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Amifampridin SERB

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Amifampridin SERB 10 mg Tabletten

Amifampridin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SERB S.A.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Amifampridin SERB 10 mg Tabletten**

Amifampridin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Amifampridin SERB und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Amifampridin SERB beachten?
3. Wie ist Amifampridin SERB einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Amifampridin SERB aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Amifampridin SERB und wofür wird es angewendet?**

Amifampridin SERB enthält den Wirkstoff Amifampridin.

Amifampridin SERB 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.

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

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Amifampridin SERB beachten?**

**Amifampridin SERB darf nicht eingenommen werden,**

wenn Sie allergisch gegen Amifampridin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

wenn Sie an nicht kontrolliertem Asthma leiden

wenn Sie an Epilepsie leiden

zusammen mit Arzneimitteln, die die elektrische Aktivität Ihres Herzens verändern können

(Verlängerung des QT-Intervalls – nachweisbar im Elektrokardiogramm), z. B.:

Sultoprid (ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Verhaltensstörungen bei Erwachsenen)

Antiarrhythmische Arzneimittel (z. B. Disopyramid)

Arzneimittel zur Behandlung von Verdauungsstörungen (z. B. Cisaprid, Domperidon)

Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen – Antibiotika (z. B. Rifampicin) und Antipilzmittel (z. B. Ketoconazol)  
zusammen 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.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Amifampridin SERB einnehmen.

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 Amifampridin SERB 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 Amifampridin SERB vor Beginn der Behandlung ein.

Informieren Sie bitte jeden Arzt, den Sie konsultieren, dass Sie Amifampridin SERB einnehmen.

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

Krampfanfälle (Konvulsionen) auftreten;  
Asthma auftritt.

### **Einnahme von Amifampridin SERB zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Einige Arzneimittel können Wechselwirkungen mit Amifampridin SERB haben, wenn beide gleichzeitig angewendet werden. Folgende Arzneimittel dürfen nicht mit Amifampridin SERB kombiniert werden:

Arzneimittel, die die elektrische Aktivität Ihres Herzens verändern (QT-Verlängerung – erkennbar im Elektrokardiogramm), z. B. Sultoprid, Disopyramid, Cisaprid, Domperidon, Rifampicin und Ketoconazol (siehe „Amifampridin SERB darf nicht eingenommen werden“).

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder beabsichtigen, eines der folgenden Arzneimittel einzunehmen:

Arzneimittel zur Behandlung von Malaria (z. B. Halofantrin und Mefloquin);  
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 Entspannung Ihrer Muskeln (z. B. Mivacurium, Pipercurium, Suxamethonium);  
Beruhigungsmittel (z. B. Barbiturate).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten Amifampridin SERB 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.

Es ist nicht bekannt, ob Amifampridin in die Muttermilch übergeht. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt die Risiken und den Nutzen, wenn Sie Ihre Behandlung mit Amifampridin SERB während der Stillzeit fortsetzen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum 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 kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn diese Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

## **3. Wie ist Amifampridin SERB anzuwenden?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg Amifampridin (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:**

Amifampridin SERB ist bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht anzuwenden. Eine Anfangsdosis von 5 mg Amifampridin (eine halbe Tablette) täglich wird bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leber- oder Nierenproblemen empfohlen. Bei Patienten mit leichten Leber- oder Nierenproblemen wird eine Anfangsdosis von 10 mg Amifampridin (zweimal 5 mg täglich) empfohlen. Bei diesen Patienten sollte die Dosissteigerung von Amifampridin SERB 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 Amifampridin SERB eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Amifampridin SERB eingenommen haben, als Sie sollten, können bei Ihnen Erbrechen und Magenschmerzen auftreten. Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, müssen Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker wenden.



**Wenn Sie die Einnahme von Amifampridin SERB vergessen haben**

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

**Wenn Sie die Einnahme von Amifampridin SERB 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 dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel 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.

**Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

Kribbeln und Taubheitsgefühl in dem Bereich rund um den Mund und an den Gliedmaßen (wie Füße und Hände)

Verringerter Tast- oder Gefühlssinn

Übelkeit

Schwindel

Verstärktes Schwitzen, kalter Schweiß

**Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

Magenschmerzen

Kalte Hände und Füße

**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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

Raynaud-Syndrom (Durchblutungsstörungen, die Finger und Zehen betreffen);

Diarrhö;

Krampfanfälle (Konvulsionen);

Husten, übermäßiger oder zäher Schleim in den Atemwegen, Asthmaanfall bei asthmatischen Patienten oder Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte;

verschleiertes Sehen;

Herzrhythmusstörungen, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Palpitationen);

Schwächegefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen;

Angstgefühl, Schlafstörungen, Schläfrigkeit;

Chorea (Bewegungsstörung), Myoklonie (Muskelspasmus oder -zuckungen);

Anstieg bestimmter Leberenzymwerte (Transaminasen) bei Blutuntersuchungen;

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Amifampridin SERB aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Blisterpackung nach „verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Amifampridin SERB 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 Amifampridin SERB aussieht und Inhalt der Packung**

Weiß, runde Tablette, flach auf einer Seite, mit Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

10 x 1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus Aluminium-PVC/PVDC.

Packungsgrößen: 90 x 1 Tablette, 100 x 1 Tablette, und 120 x 1 Tablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgien

### **Hersteller**

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

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgien

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Amifampridin SERB enthält den gleichen Wirkstoff und wirkt auf die gleiche Weise wie ein Referenzarzneimittel, das bereits in der EU zugelassen ist. Das Referenzarzneimittel für Amifampridin SERB wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der

Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu dem Referenzarzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu dem Referenzarzneimittel jährlich bewerten und falls erforderlich, werden alle Aktualisierungen des Referenzarzneimittels auch in die Informationen für Amifampridin SERB, wie diese Packungsbeilage, aufgenommen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.