

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FIRDAPSE 10 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа амифампридинов фосфат, еквивалентен на 10 mg амифампридин (amifampridine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла, кръгла, плоска таблетка от едната страна и с делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на миастенен синдром на Lambert-Eaton (LEMS) при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на заболяването.

#### Дозировка

FIRDAPSE трябва да се прилага в дози, разпределени в три или четири приема дневно.

Препоръчителната начална доза е 15 mg дневно амифампридин, която може да се увеличава с по 5 mg на всеки 4 – 5 дни до максимална доза от 60 mg дневно. Еднократната доза не трябва да надвишава 20 mg.

Таблетките трябва да се приемат с храна. Моля, вижте точка 5.2 за допълнителна информация относно бионаличността на амифампридин на гладно и след хранене.

Ако лечението се спре, пациентите могат да изпитат някои от симптомите на миастенен синдром на Ламбърт-Итън (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, LEMS).

#### *Бъбречно или чернодробно увреждане*

FIRDAPSE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Начална доза от 5 mg амифампридин (половин таблетка) веднъж дневно се препоръчва при пациенти с умерено или тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция. При пациенти с леко увреждане на бъбречната или чернодробната функция се препоръчва начална доза от 10 mg амифампридин (5 mg два пъти дневно) дневно. При тези пациенти дозите трябва да се титрират по-бавно, отколкото при пациентите без бъбречно или чернодробно увреждане, като се увеличават с по 5 mg на всеки 7 дни. Ако

настъпи каквато и да е нежелана реакция, възходящото титриране на дозата трябва да се преустанови (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на FIRDAPSE при деца на възраст от 0 до 17 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Само за перорална употреба.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Епилепсия

Неконтролирана астма

Съпътстваща употреба със султоприд (вж. точки 4.5 и 5.1)

Съпътстваща употреба с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец (вж. точка 4.5)

Съпътстваща употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че могат да причинят удължаване на QTc интервала

При пациенти с вродени синдроми на QT интервалите (вж. точка 4.4)

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречно и чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на амифампридин е оценена в проучване фаза I с единична доза при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Предвид риска от значително увеличена експозиция на лекарствения продукт пациентите с бъбречно или чернодробно увреждане трябва да бъдат проследявани с повишено внимание. Дозата амифампридин трябва да бъде титрирана по-бавно при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, отколкото при пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция. Възходящото титриране на дозата трябва да се преустанови, ако настъпи каквато и да е нежелана реакция (вж. точка 4.2).

#### Припадъци

Експозицията на амифампридин се свързва с повишен риск от епилептични припадъци. Рискът от припадъци зависи от дозата и се увеличава при пациенти с рискови фактори, които понижават епилептичния праг; включително употреба в комбинация с други лекарствени продукти, за които е известно, че понижават епилептичния праг (вж. точка 4.5). При поява на припадъци лечението трябва да се прекрати.

#### Риск от канцерогенност

В двегодишно проучване на канцерогенността на хранителния режим са наблюдавани доброкачествени и злокачествени шваноми при плъхове, на които е прилаган амифампридин (вж. точка 5.3). В стандартна серия *in vitro* и *in vivo* тестове не е установена генотоксичност на амифампридин. Към момента не е известна връзката между прилагането на амифампридин и развитието на тумори при хората.

Повечето шваноми са доброкачествени и асимптоматични. Те могат да са налице на много места, следователно клиничната им проява може да се различава. Диагноза шваном трябва да се

обмисли при пациенти, които имат симптоми като болезнена на пипане маса или симптоми, подобни на компресивна невропатия. Шваномите като цяло се характеризират с бавен растеж и могат да съществуват от месеци до години без никакви симптоми. Ползата от продължителното лечение с амифампридин трябва да се преразгледа за всеки пациент, който развие шваном.

Амифампридин трябва да се използва внимателно при пациенти с повишен риск от шваноми, като например пациенти с анамнеза за подобни тумори, неврофиброматоза тип 2 или шваноматоза.

#### Въздействие върху сърцето

Клинично проследяване и електрокардиографско (ЕКГ) мониториране са показани при започване на лечението и ежегодно след това. ЕКГ трябва да се направи незабавно при наличие на признаци и симптоми, показателни за сърдечна аритмия.

#### Съпътстващи заболявания

На пациентите трябва да се каже да информират консултиращия ги лекар, че приемат този лекарствен продукт, тъй като може да е необходимо строго проследяване на съпътстващи заболявания, особено астма.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакокинетични взаимодействия

*Лекарствени продукти, които се елиминират чрез метаболизъм или активна секреция*  
Липсват данни за ефектите на амифампридин върху метаболизма или активната секреция на други лекарствени продукти. Поради това е необходимо особено внимание при пациенти, провеждащи съпътстващо лечение с лекарствени продукти, които се елиминират чрез метаболизъм или активна секреция. При възможност се препоръчва проследяване. Дозата на съпътстващо прилагания лекарствен продукт трябва да се коригира при нужда. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец е противопоказана (вж. точка 4.3).

*Вещества, които са мощни инхибитори на ензими, метаболизиращи лекарствени продукти (вж. точка 5.2)*

Малко вероятно е мощни цитохром Р450 (СУР450) ензимни инхибитори – напр. циметидин, кетоконазол, да инхибират метаболизма на амифампридин посредством човешки N-ацетил-трансферазни ензими (NATs) и да предизвикат увеличена експозиция на амифампридин. Резултатите от *in vitro* проучване на СУР450 инхибиране показват, че е малко вероятно амифампридин да играе роля в клинични взаимодействия лекарство-лекарство, базирани на метаболизма, свързани с инхибиране метаболизма на СУР1А2, СУР2А6, СУР2В6, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6, СУР2Е1 и СУР3А4 на съпътстващо приложени лекарствени продукти. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат строго проследявани за нежелани реакции при започване на лечение с мощен инхибитор на ензимен или бъбречен транспортер. Ако се прекрати лечението с мощен ензимен инхибитор, пациентите трябва да бъдат проследявани за ефикасност, тъй като може да е необходимо увеличаване на дозата на амифампридин.

*Вещества, които са мощни индуктори на ензими, метаболизиращи лекарствени продукти (вж. точка 5.2)*

Резултатите от *in vitro* проучвания показват слаб потенциал за лекарство-лекарство взаимодействия, дължащи се на ензимна индукция на СУР1А2, СУР2В6 и СУР3А4 ензимите от амифампридин.

#### Фармакодинамични взаимодействия

На базата на фармакодинамичните свойства на амифампридин, едновременната употреба със султоприд или с други лекарствени продукти, за които се знае, че водят до удължаване на QT интервала (напр. дизопирамид, цисприд, домперидон, рифампицин и кетоконазол) е противопоказана, тъй като тази комбинация може да доведе до повишен риск от камерна тахикардия, особено torsade de pointes (вж. точки 4.3 и 5.1).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

##### *Лекарствени продукти, за които е известно, че понижават епилептичния праг*

Съпътстващата употреба на амифампридин и вещества, за които е известно, че понижават епилептичния праг, могат да доведат до повишен риск от припадъци. Решението за назначаване на проконвулсанти (вещества, понижавачи епилептичния праг) като съпътстващо лечение трябва да бъде внимателно обмислено предвид тежестта на свързаните с прилагането им рискове. Тези вещества включват повечето антидепресанти (трициклични антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина), невролептици (фенотиазини и бутирофенони), мефлоквин, бупропион и трамадол (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Комбинации, които трябва да се вземат предвид

##### *Лекарствени продукти с атропинови ефекти*

Съпътстващата употреба на амифампридин и лекарствени продукти с атропинови ефекти може да намали ефекта и на двете активни вещества и това трябва да се има предвид. Лекарствените продукти с атропинови ефекти включват трициклични антидепресанти, повечето H1 атропинови антихистаминови средства, антихолинергични средства, антипаркинсонови лекарствени продукти, атропинови антиспазматични средства, дизопирамид, фенотиазини, невролептици и клозапин.

##### *Лекарствени продукти с холинергични ефекти*

Съпътстващата употреба на амифампридин и лекарствени продукти с холинергични ефекти (напр. преки или непреки холинестеразни инхибитори) може да доведе до увеличаване на ефекта и на двата продукта и това трябва да се има предвид.

##### *Недеполяризиращи лекарствени продукти с миорелаксиращо действие*

Съпътстващата употреба на амифампридин и лекарствени продукти с недеполяризиращи миорелаксиращи ефекти (напр. мивакуриум, пиперкуриум) може да доведе до намаляване на ефекта и на двата продукта и това трябва да се има предвид.

##### *Деполаризиращи лекарствени продукти с миорелаксиращо действие*

Съпътстващата употреба на амифампридин и лекарствени продукти с деполаризиращи миорелаксиращи ефекти (напр. суксаметониум) може да доведе до намаляване на ефекта и на двата продукта и това трябва да се има предвид.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

FIRDAPSE не трябва да се прилага по време на бременност. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с FIRDAPSE. Няма достатъчно клинични данни за случаи на експозиция на амифампридин по време на бременност. Амифампридин не е показал ефект върху ембрио-феталната жизнеспособност и развитие при зайци; при плъхове обаче се наблюдава повишен брой майки с мъртво раждане (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Не е известно дали амифампридин се екскретира в кърмата. Наличните данни за репродуктивност при животни показват наличие на амифампридин в кърмата. При оценката на кърмени новородени животни не са установени признаци на нежелани реакции при експозиция на амифампридин чрез кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с FIRDAPSE, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Има неклинични данни за безопасност по отношение на ефектите на амифампридин върху репродуктивната функция. При неклиничните проучвания с амифампридин не е наблюдавано увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Поради нежелани реакции като сънливост, замайване, припадъци и замъглено зрение амифампридин може да повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасността

Най-често съобщаваните нежелани реакции са парестезии (напр. периферни и периферни парестезии) и гастроинтестинални нарушения (напр. епигастралгия, диария, гадене и коремна болка). Интензитетът и честотата на повечето нежелани реакции зависят от дозата.

Таблица 1 по-долу показва следните нежелани реакции, съобщавани при амифампридин:

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

Честотата е дефинирана като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка една от групите по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата се преценява на база на клинично проучване за оценка на ефектите от амифампридин върху сърдечната реполяризация при единична доза от 30 mg или 60 mg при здрави доброволци.

**Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при FIRDAPSE**

MedDRA-база данни на системо-органични класове	Предпочитан термин по MedDRA	Честота
Психични нарушения	Нарушения на съня, тревожност	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Гърчове, хорей, миоклония, сънливост, слабост, умора главоболие	С неизвестна честота
	Замайване <sup>1</sup> , хипоестезия <sup>1</sup> , парестезия <sup>1</sup>	Много чести
Нарушения на очите	Замъглено зрение	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Нарушения на сърдечния ритъм, палпитации	С неизвестна честота

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Предпочитан термин по MedDRA	Честота
Съдови нарушения	Синдром на Raynaud	С неизвестна честота
	Студени крайници <sup>1</sup>	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхиална хиперсекреция, астматичен пристъп при пациенти с астма или анамнеза за астма, кашлица	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Перорална хипоестезия <sup>1</sup> , перорална парестезия <sup>1</sup> , периферни и периферни парестезии, гадене <sup>1</sup>	Много чести
	Коремна болка	Чести
	Диария, епигастралгия	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Повишени нива на чернодробните ензими (трансаминази)	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроза <sup>1</sup> , студена пот <sup>1</sup>	Много чести

<sup>1</sup> Нежелани реакции, съобщавани в клинично проучване за оценка на ефектите на амифампридин върху сърдечната реполяризация при единична доза от 30 mg или 60 mg при здрави доброволци.

Предвид много ограничените налични данни, не е възможно да се прецени честотата на отделните нежелани реакции.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Опитът с предозиране е малък. Проявите на остро предозиране включват повръщане и коремна болка. Пациентът трябва да прекрати лечението в случай на предозиране. Не е известен специфичен антидот. По клинични показания трябва да се полагат поддържащи грижи, включващи строго мониториране на виталните признаци.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система, АТС код: N07XX05.

#### Механизъм на действие

Амифампридин блокира волтаж-зависимите калиеви каналчета, като по този начин удължава деполяризацията на пресинаптичната клетъчна мембрана. Удължаването на акционния потенциал подобрява транспорта на калция в нервните окончания. Полученото увеличаване на

вътреклетъчните калциеви концентрации улеснява екзоцитозата на ацетилхолин-съдържащите везикули, което на свой ред подобрява невромускулната трансмисия.

Това подобрява мускулната сила и амплитудите на остатъчния общ акционен мускулен потенциал (СМАР) с обща измерена средна разлика от 1,69 mV (95% CI 0,60 до 2,77).

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичният профил на амифампридин е проучен за диапазон от дози. Проспективно плацебо-контролирано рандомизирано проучване при 26 пациенти с миастенен синдром на Lambert-Eaton (LEMS) съобщава за клинична ефикасност на амифампридин при стандартната препоръчителна максимална доза от 60 mg дневно (Sanders *et al*, 2000). Две допълнителни проучвания при общо 57 пациенти с LEMS съобщават данни за по-високи дози амифампридин. McEvoy *et al*, 1989 съобщават данни от краткосрочно проучване при 12 пациенти с LEMS, които показват, че назначаването на амифампридин в дози до 100 mg дневно за период от 3 дни е ефективно за лечение на вегетативни и двигателни симптоми на LEMS. Sanders *et al*, 1998 представят данни за ефикасността и безопасността на лечението с амифампридин в дози до 100 mg дневно при 45 пациенти с LEMS, лекувани за средно 31 месеца. Следователно при извънредни обстоятелства по-високи дози до максимум 80 mg дневно могат да бъдат от полза, когато се прилагат с подходящо мониториране на безопасността. Препоръчва се титрирането на дозата от 60 mg дневно до 80 mg дневно да се извършва чрез увеличаването ѝ с по 5 mg на всеки 7 дни. Възходящото титриране на дозата трябва да се преустанови при поява на каквато и да е нежелана реакция или отклонение в ЕКГ.

При здрави доброволци е използвана единична доза от 30 mg или 60 mg амифампридинов фосфат, за да се оцени фармакокинетичната връзка между лекарствената концентрация и сърдечната реполяризация, която е измерена чрез QTc-интервала. Тази оценка е направена в двойносляпо, рандомизирано, кръстосано проучване фаза 1, което определя влиянието на амифампридинов фосфат в тези дози върху ЕКГ в сравнение с плацебо и моксифлоксацин (положителен контрол) при здрави мъже и жени, които са бавни ацетилатори (n=52). Амифампридинов фосфат не е повлиял сърдечната честота, атриовентрикуларното състояние или сърдечната деполяризация, както е измерено от сърдечната честота, продължителността на пулса и QRS-интервала. Нито един участник не е развил нови клинично значими ЕКГ морфологични промени след приложението на амифампридинов фосфат. Не е наблюдаван ефект на амифампридинов фосфат върху сърдечната реполяризация, оценен чрез QTc интервала.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с рандомизирано спиране на лечението за оценка на ефикасността и безопасността на амифампридинов фосфат при пациенти с LEMS, е проведено при възрастни пациенти на възраст на и над 18 години (n=26). Пациентите са били на установена доза и честота на прием в продължение на най-малко 7 дни преди рандомизацията. В това четиридневно проучване пациентите са били рандомизирани (1:1) на лечение с амифампридинов фосфат (на оптималната доза за пациент) или плацебо на ден 0. Оценка на изходното ниво са направени на ден 0. Първичните крайни точки са промените от изходното ниво (change from baseline, CFB) в Общото впечатление на пациента (Patient Global Impression, SGI) и в скората по Скала за обективна оценка на миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) на ден 4. Вторична крайна точка за ефикасност е била промяната от изходното ниво на CGI-I скората на ден 4, която е била определена от лекуващите лекари. На пациентите е било позволено да използват установени дози периферно действащи холинестеразни инхибитори или кортикостероиди. Пациенти, които са употребявали наскоро имуномодулиращи средства (напр. азатиоприн, микофенолат, циклоспорин), ритуксимаб, интравенозен имуноглобулин G и плазмафереза, са били изключени от проучването. Медианата на възрастта на пациентите е била 55,5 години (обхват: 31 до 75 години), като 62% са били жени, а 38% мъже.



След 4-дневния двойносляп период на прекратяване, лекуваните с амифампридинов фосфат пациенти поддържаха мускулната си сила в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, които показали влошаване на мускулната сила. Наблюдаваната средна разлика в промяната в общия QMG и промяната в SGI от изходното ниво между лечението е -6,54 (95% CI: -9,78, -3,29;  $p=0,0004$ ) и 2,95 (95% CI: 1,53, 4,38;  $p=0,0003$ ) съответно, като и двете са статистически значими в полза на амифампридинов фосфата. Освен това, CGI-I скоростите на ден 4, както са определени от лекарите, показали значително подобрене при пациентите, останали на терапия с амифампридинов фосфат, в сравнение с плацебо групата ( $p=0,0020$ ).

*Обобщение на промените от изходното ниво в първичните и вторични крайни точки за ефикасност*

Оценка	Амифампридин (n=13)	Плацебо (n=13)
<b>QMG скорове<sup>a</sup></b>		
LS средно <sup>г</sup>	0,00	6,54
LS средна разлика (95% CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-стойност <sup>г</sup>	0,0004	
<b>SGI скорове<sup>б</sup></b>		
LS средно <sup>г</sup>	-0,64	-3,59
LS средна разлика (95% CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-стойност <sup>г</sup>	0,0003	
<b>CGI-I скорове<sup>в</sup></b>		
Средно (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-стойност <sup>д</sup>	0,0020	

<sup>a</sup> Общ обхват на QMG скор 0 – 39, 13 елемента, 0-3 точки на всеки тест. Повече точки = по-лоши симптоми

<sup>б</sup> SGI е 7-точкова скала, която оценява общото впечатление от ефектите от лечението в проучването (1=ужасен до 7=доволен).

<sup>в</sup> CGI-I е 7-точкова скала, базирана на промените в симптомите, поведението и функционалните способности (1=много голямо подобрене, до 7=много по-зле).

<sup>г</sup> CFB за общия QMG скор е бил моделиран като отговора, със срокове за лечение с фиксирани ефекти и QMG на изходно ниво.

<sup>д</sup> p-стойността е базирана на Теста на Уилкоксън за разлики в лечението.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Перорално приложението амифампридин се абсорбира бързо при хора и достига пикови плазмени концентрации от 0,6 до 1,3 часа (средни стойности)

При хора, скоростта и степента на абсорбция на амифампридин се повлиява от храна (вж. Таблица 2). Има понижаване на  $C_{max}$  и AUC, и увеличаване на времето за достигане на максималните плазмени концентрации след приложение на амифампридинов фосфат с храна, в сравнение с приложение без храна. Наблюдавано е 2-кратно увеличаване на времето за достигане на  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) при наличие на храна. Също така,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  са по-високи на гладно, отколкото след хранене. Като цяло, храната забавя и намалява абсорбцията на амифампридин, като понижава експозицията според  $C_{max}$  средно с ~44% и понижава

експозицията според AUC ~20% въз основа на средногеометричните съотношения (след хранене до състояние на гладно).

Разликите в привидния плазмен полуживот на елиминиране в терминална фаза са 3-4 пъти между участниците в проучване за ефекта на храната. Бионаличността е приблизително 93-100%, въз основа на възстановяването на неметаболизиран амифампридин и на главния 3-N-ацетилян метаболит на амифампридин в урината.

**Таблица 2: ФК параметри на амифампридин при участници на гладно и след хранене след приложение на единична перорална доза амифампридинов фосфат**

Амифампридин 20 mg	C <sub>max</sub> (ng/ml) среден (S.D.), интервал	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml) среден (S.D.) интервал	T <sub>max</sub> (h) среден (S.D.) интервал	t <sub>1/2</sub> (h) среден (S.D.) интервал
На гладно (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
След хранене* (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

\* Приемане на стандартизирана, богата на мазнини храна

В проучване със здрави доброволци системната експозиция на амифампридин отчетливо се повлиява от общата метаболитна ацетираща активност на NAT ензимите и NAT2 генотипа. Гените за NAT са силно полиморфни и водят до възникване на фенотипи с различни скорости на ацетираща активност от бързо до бавно ацетиране. В проучването със здрави доброволци бързите ацетилатори са дефинирани като такива с коефициент на кофеинов метаболит > 0,3, а бавните ацетилатори – с коефициент на кофеинов метаболит < 0,2. При бавните ацетилатори има значимо по-висока експозиция на амифампридин в сравнение с тази при бързите ацетилатори. Наблюдавани са статистически значими разлики във ФК параметрите на амифампридин C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub> и привиден клирънс между бързите и бавните ацетилатори при всички дозови нива. В това проучване при бавните ацетилатори се проявяват повече нежелани реакции, отколкото при бързите ацетилатори. Профилът на безопасност в това проучване съответства на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти на амифампридин.

Таблица 3: Средни ФК параметри на Амифампридин при здрави участници след единични перорални дози (5 – 30 mg) при фенотипи на бавни и бързи ацетилатори

Доза на Амифампридин (mg)	5		10		20		30	
Участници (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Фенотип на ацетилатор	Бърз	Бавен	Бърз	Бавен	Бърз	Бавен	Бърз	Бавен
<b>Средни ФК параметри за Амифампридин</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

Средният коефициент на кофеинов ацетилатор за тези 12 участника, получаващи четири ескалиращи дози, е съответно 0,408 и 0,172 за бързи и бавни ацетилатори.

#### Разпределение

Разпределението на амифампридин е проучено при плъхове. След перорално приложение на изотопно белязан [<sup>14</sup>C] амифампридин, радиоактивният материал е абсорбиран бързо от гастроинтестиналния тракт и се разпределя в значителна степен в организма. Като цяло, тъканните концентрации са подобни или по-големи от плазмените концентрации, с най-голяма концентрация в екскреторните органи (черен дроб, бъбреци и гастроинтестинален тракт) и някои тъкани на жлези (слъзни, слюнчени, мукозни, питуитарна и тиреоидна жлези).

### Биотрансформация

*In vitro* и *in vivo* проучвания при хора показват, че амифампридин се метаболизира до един главен 3-N-ацетилиран метаболит на амифампридин.

### Елиминиране

При хора 93,2% до 100% от амифампридин се елиминира в урината до 24 часа след прилагане на амифампридин (19%) и неговия 3-N-ацетилиран метаболит на амифампридин (74,0% до 81,7%). Плазменният елиминационен полуживот е приблизително 2,5 часа за амифампридин и 4 часа за 3-N-ацетилиран метаболита на амифампридин.

Общият клирънс на амифампридин се дължи предимно на метаболизъм чрез N-ацетилиране и фенотипът на ацетилатора оказва по-голям ефект върху метаболизма и елиминирането на амифампридин при пациента, отколкото елиминирането чрез бъбречната функция (вж. таблица 4).

### Бъбречно увреждане

Експозицията на амифампридин по принцип е по-висока при участниците с бъбречно увреждане, отколкото при участниците с нормална бъбречна функция. Въпреки това, фенотипът на NAT2 оказва по-голям ефект върху експозицията на амифампридин при отделния пациент, отколкото функционалния статус на бъбреците (вж. таблица 4). Експозицията на амифампридин според AUC<sub>0-∞</sub> е до двукратно по-висока при бавни ацетилатори и до 3-кратно по-висока при бързи ацетилатори с тежко бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Експозицията според C<sub>max</sub> се повлиява незначително от бъбречното увреждане, независимо от състоянието на ацетилиране.

За разлика от това, нивата на експозицията на 3-N-ацетил метаболита се повлияват в по-голяма степен от бъбречното увреждане, отколкото тези на амифампридин. Експозицията на 3-N-ацетил метаболита според AUC<sub>0-∞</sub> е до 6,8-кратно по-висока при бавни ацетилатори и до 4-кратно по-висока при бързи ацетилатори с тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Експозицията според C<sub>max</sub> се повлиява само незначително от бъбречното увреждане, независимо от състоянието на ацетилиране. Въпреки че метаболитът е неактивен по отношение на калиевите канали, потенциалните нецелеве ефекти поради кумулиране са неизвестни.

**Таблица 4: Средни ФК параметри на амифампридин при участници с нормална и нарушена бъбречна функция след единични перорални дози (10 mg) при фенотипи на бавни и бързи ацетилатори**

Състояние на бъбречната функция	Нормална		Леко		Умерено		Тежко	
	4	4	4	4	4	4	4	4
Участници (N)	4	4	4	4	4	4	4	4

Състояние на бъбречната функция	Нормална		Леко		Умерено		Тежко	
Фенотип на NAT2	Бърз	Бавен	Бърз	Бавен	Бърз	Бавен	Бърз	Бавен
Средни ФК параметри на амифампридин								
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T <sub>max</sub> (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t <sub>1/2</sub> (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Средни ФК параметри на 3-N-ацетил амифампридин								
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	872	594	1 264	1307	2724	1451	3525	4014
C <sub>max</sub> (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

#### Чернодробно увреждане

Липсват данни за фармакокинетиката на амифампридин при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Педиатрична популация

Липсват данни за фармакокинетиката на амифампридин при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Ефектът на възрастта върху фармакокинетиката на амифампридин не е проучен.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При фармакологични проучвания на безопасността при плъхове не са наблюдавани свързани с дихателната система ефекти при дози до 10 mg/kg или ефекти, свързани с централната нервна система, до 40 mg/kg.

При проучвания на токсичността при многократно прилагане при плъхове и кучета са наблюдавани ефекти върху централната и автономната нервна система, увеличено тегло на черния дроб и бъбреците, и сърдечни ефекти (атриовентрикуларен блок, втора степен). При проучвания върху животни не са достигнати границите на безопасност за експозиция при хора поради чувствителността на използваните животински модели.

При двегодишно проучване на канцерогенността на хранителния режим при плъхове е установено, че амифампридин причинява малки, но статистически значими, свързани с дозата

повишения в честотата на шваноми и при двата пола, както и на ендометриални карциноми при женските индивиди. Клиничното значение на тези резултати е неизвестно

Амифампридин не е генотоксичен при стандартна батерия *in vitro* и *in vivo* тестове, но резултатите от пълните проучвания за канцерогенност не са налични.

Проучванията при животни за оценка на репродуктивната токсичност и токсичността на амифампридин върху развитието са проведени при плъхове и зайци с дози до 75 mg/kg/ден. Амифампридин не е показал нежелани реакции по отношение на мъжкия и женския фертилитет при плъхове в дози до 75 mg/kg/ден, като не е наблюдаван ефект и върху пост-наталното развитие или фертилитета в поколението на третирани животни. В едно проучване на перинаталната/постнаталната репродуктивност при бременни плъхове, третирани с амифампридин, се наблюдава дозозависимо повишение на процента майки с мъртво раждане (16,7% – 20%) при дози 22,5 mg/kg/ден и 75 mg/kg/ден (1,1 и 2,7 пъти по-висока доза от тази при хората – 80 mg дневно, на база C<sub>max</sub>). При подобно проучване с бременни зайци, обаче, не се наблюдава ефект върху ембрио-феталната жизнеспособност при оценка непосредствено преди раждането с дози до 57 mg/kg/ден.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Калциев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

### **Вид и съдържание на опаковката**

Перфорирани термично формовани блистери с единични дози (термично формовано алуминий-PVC/PVDC ламинирано фолио), съдържащи по 10 таблетки.

Една кутия съдържа 100 таблетки, 10 блистера с по 10 таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SERB S.A.

Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Белгия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/601/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 декември 2009 г.

Дата на последно подновяване: 23 август 2019 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и всякакви последващи актуализации, публикувани на Европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)

## **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**



Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Да се създаде регистър на пациентите със синдром на Lambert-Eaton, както е посочено в ПУР, а също да се включат мерки за ефикасност.	Годишни доклади: като част от досието за годишната оценка

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

FIRDAPSE 10 mg таблетки  
амифампридин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа амифампридинов фосфат, еквивалентен на 10 mg амифампридин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/601/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

FIRDAPSE

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – 2D БАРКОД**

Включен е 2D баркод с уникалния идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ, ЧЕТИМИ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Перфорирани термично формовани блистери с единични дози**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

FIRDAPSE 10 mg таблетки  
amifampridine

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SERB S.A.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **FIRDAPSE 10 mg таблетки** амифампридин (amifampridine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява FIRDAPSE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете FIRDAPSE
3. Как да приемате FIRDAPSE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате FIRDAPSE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява FIRDAPSE и за какво се използва**

FIRDAPSE се използва за лечение на симптомите на заболяване на нервите и мускулите, наречено миастенен синдром на Ламберт-Итън (LEMS), при възрастни. Това заболяване засяга предаването на нервните импулси към мускулите, което води до мускулна слабост. То може да бъде свързано с определени видове тумори (паранеопластична форма на LEMS) или да се развива при отсъствието на тези тумори (не-паранеопластична форма на LEMS).

При пациентите, страдащи от това заболяване, химичното вещество ацетилхолин, което провежда нервните импулси до мускулите, не се освобождава нормално и мускулът не получава някои или всички сигнали от нерва.

FIRDAPSE действа чрез увеличаване на освобождаването на ацетилхолин, което помага на мускула да получи нервните сигнали.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете FIRDAPSE**

##### **Не приемайте FIRDAPSE**

ако сте алергични към амифампридин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б),

ако имате неконтролирана астма,

ако страдате от епилепсия,

в комбинация с лекарства, които могат да променят електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала, което се установява по електрокардиограмата) като: султроприд (лекарство, предписвано за лечение на някои поведенчески нарушения при възрастни),



лекарство срещу аритмия (напр. дизопирамид)  
лекарства за лечение на проблеми с храносмилането (напр. цисаприд, домперидон)  
лекарства за лечение на възпаления – антибиотици (напр. рифампицин) и противогъбични  
лекарства (напр. кетоконазол)  
в комбинация с лекарства, чиято терапевтична доза е близка до максималната безопасна доза,  
ако сте се родили със сърдечни проблеми (вродени QT синдроми).

Ако имате някакви съмнения, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете FIRDAPSE.

Уведомете Вашия лекар, ако имате  
астма,  
припадъци (гърчове) в миналото,  
бъбречни проблеми,  
чернодробни проблеми.

Вашият лекар ще проследи внимателно как Ви действа FIRDAPSE и може да се наложи да промени дозата на лекарствата, които вземате. Вашият лекар ще преглежда също сърцето Ви в началото на лечението и ежегодно след това.

Ако имате LEMS, но нямате рак, Вашият лекар ще направи цялостна преценка за възможния риск от рак при употребата на FIRDAPSE, преди да започне лечението.

Уведомете всеки консултиращ Ви лекар, че използвате FIRDAPSE.

### **Спрете лечението и незабавно се консултирайте с Вашия лекар в случай на:**

припадъци (гърчове)  
астма

### **Други лекарства и FIRDAPSE**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства може да си взаимодействат с FIRDAPSE, когато се взимат с него. Следните лекарства не трябва да се комбинират с FIRDAPSE:

Лекарства, които могат да променят електрическата активност на сърцето (удължаване на QT-интервала – което се забелязва на електрокардиограмата), напр. султоприд, дизопирамид, цисаприд, домперидон, рифампицин, както и кетоконазол (вж. „Не приемайте FIRDAPSE“)

Особено важно е да говорите с Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства или планирате да започнете да приемате следните лекарства:

лекарства против малария (напр. халофантрин и мефлоквин)  
трамадол (болкоуспокояващо)  
антидепресанти – трициклични антидепресанти (напр. кломипрамин, амоксапин), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (напр. циталопрам, дапоксетин) и атипични антидепресанти (напр. бупропион)  
лекарства за психични проблеми (напр. халоперидол, карбамазепин, хлорпромазин, клозапин)  
лекарства за болестта на Паркинсон – антихолинергични средства (напр. трихексифенидил, мезилат), MAO-B инхибитори (напр. селегилин, депренил), COMT инхибитори (напр. ентакапон)  
лекарства против алергии – антихистаминови средства (напр. терфенадин, астемизол, циметидин)  
лекарства за отпускане на мускулите (напр. мивакуриум, пиперкуриум, суксаметониум)  
успокоителни средства (напр. барбитурати).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали FIRDAPSE се отделя в кърмата при хора. Вие и Вашият лекар трябва да обсъдите рисковете и ползите от продължаване на приема на FIRDAPSE, докато кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да причини сънливост, замаяване, припадъци (гърчове) и замъглено зрение, които могат да засегнат способността Ви за шофиране и работа с машини. Не шофирайте или не управлявайте машини, ако имате тези нежелани реакции.

## **3. Как да приемате FIRDAPSE**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозата, която трябва да вземате, е определена от Вашия лекар въз основа на интензитета на симптомите Ви и някои генетични фактори. Тази доза е подходяща само за Вас.

Началната доза е 5 mg амифампридин (половин таблетка) три пъти дневно (т.е. 15 mg на ден). Вашият лекар може да увеличи тази доза най-напред до 5 mg (половин таблетка) четири пъти дневно (т.е. 20 mg на ден). След това Вашият лекар може да продължи да увеличава общата Ви дневна доза, като добавя 5 mg (половин таблетка) на ден през 4 – 5 дни.

Максималната препоръчителна дневна доза е 60 mg на ден (т.е. трябва да се приемат общо шест таблетки на интервали през деня). Обща дневна доза над 20 mg трябва да се раздели в две до четири отделни дози. Еднократната доза не трябва да надвишава 20 mg (две таблетки).

Таблетките имат делителна черта за по-лесно разчупване на равни половини. Таблетките трябва да се преглъщат с малко вода и да се приемат с храна.

### **Пациенти с чернодробни/бъбречни проблеми:**

FIRDAPSE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречни или чернодробни проблеми. Началната доза от 5 mg (половин таблетка) FIRDAPSE на ден се препоръчва при пациенти с умерени или тежки проблеми с черния дроб или бъбреците. При пациенти с леки проблеми с черния дроб или бъбреците се препоръчва начална доза от 10 mg (5 mg два пъти дневно) FIRDAPSE. При тези пациенти дозата FIRDAPSE трябва да се увеличава по-бавно, отколкото при пациентите без чернодробни или бъбречни проблеми, като дозите се увеличават с по 5 mg на всеки 7 дни. Ако настъпят каквито и да са нежелани реакции, се консултирайте с Вашия лекар, тъй като може да е необходимо да спрете да увеличавате дозата.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза FIRDAPSE**

Ако сте приели повече от необходимата доза FIRDAPSE, може да получите повръщане или стомашна болка. Ако почувствате който и да е от тези симптоми, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

### **Ако сте пропуснали да приемете FIRDAPSE**

Ако сте пропуснали да приемете FIRDAPSE, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, а продължете да приемате лекарството, така както Ви е предписано от Вашия лекар.

## **Ако сте спрели приема на FIRDAPSE**

Ако сте спрели лечението, може да почувствате симптоми като умора, забавяне на рефлексите и запек. Не спирайте приема на лекарството, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Спрете лечението и незабавно се консултирайте с Вашия лекар в случай на:**

припадъци (гърчове)  
астма

### **Много чести нежелани реакции, които може да засегнат повече от 1 на 10 души са:**

мравучкане и изтръпване около устата и в крайниците (напр. ходилата и ръцете),  
намалено усещане за допир или чувствителност  
гадене  
замайване  
увеличено изпотяване, студена пот

### **Чести нежелани реакции, които могат да засегнат 1 на 10 души са:**

болки в стомаха  
студени ръце и крака

### **Други нежелани реакции са:**

Интензитетът и честотата на повечето нежелани реакции зависят от дозата, която приемате. Съобщавани са и следните нежелани реакции (от наличните данни не може да се направи оценка за честотата):

синдром на Рейно (нарушаване на кръвообращението, което засяга пръстите на ръцете и краката)  
диария  
припадъци (гърчове)  
кашлица, прекомерно количество или жилив секрет във въздухоносните пътища, астматичен пристъп при пациенти с астма или анамнеза за астма  
замъглено зрение  
нарушения на сърдечния ритъм, ускорени или неритмични сърдечни удари, наричани също палпитации  
слабост, уморяемост, главоболие,  
безпокойство, нарушения на съня, сънливост  
хорея (двигателно нарушение), миоклония (мускулни спазми или потрепвания)  
повишени нива на някои чернодробни ензими (трансаминази), което се установява при кръвни изследвания

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате FIRDAPSE**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа FIRDAPSE**

Активното вещество е амифампридин. Всяка таблетка съдържа амифампридинов фосфат, еквивалентен на 10 mg амифампридин.

Другите съставки са микрокристална целулоза, безводен колоиден силициев диоксид и калциев стеарат.

### **Как изглежда FIRDAPSE и какво съдържа опаковката**

Бяла, кръгла таблетка, плоска от едната страна и с делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Перфорирани термично формовани блистери с единични дози (термично формовано алуминий-PVC/PVDC ламинирано фолио), съдържащи по 10 таблетки.

Една кутия съдържа 100 таблетки, 10 блистера с по 10 таблетки.

### **Притежател на разрешението за употреба**

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Белгия

### **Производители**

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Германия

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Белгия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

