

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FIRDAPSE 10 mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει φωσφορική αμιφαμπριδίνη ισοδύναμη με 10 mg αμιφαμπριδίνης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό, στρογγυλό, επίπεδο δισκίο στη μία πλευρά και με εγκοπή στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ίσα μέρη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία του συνδρόμου μυασθένειας Lambert-Eaton (LEMS) σε ενήλικες.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου.

#### Δοσολογία

Το FIRDAPSE πρέπει να χορηγείται σε διηρημένες δόσεις, τρεις ή τέσσερις φορές την ημέρα. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 15 mg αμιφαμπριδίνης την ημέρα, η οποία μπορεί να αυξάνεται κατά 5 mg κάθε 4 ή 5 ημέρες, με μέγιστη δόση τα 60 mg την ημέρα. Καμία μεμονωμένη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τροφή. Ανατρέξτε στην ενότητα 5.2 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα της αμιφαμπριδίνης σε κατάσταση σίτισης και σε κατάσταση νήστεως.

Αν διακοπεί η θεραπεία οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ορισμένα συμπτώματα συνδρόμου μυασθένειας Lambert-Eaton (LEMS).

#### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Το FIRDAPSE πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται δόση έναρξης 5 mg

αμιφαμπριδίνης (μισό δισκίο) άπαξ ημερησίως. Για ασθενείς με ήπια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται δόση έναρξης 10 mg αμιφαμπριδίνης (5 mg δις ημερησίως) ημερησίως. Η τιτλοποίηση των δόσεων στους εν λόγω ασθενείς πρέπει να γίνει πιο αργά σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, αυξάνοντας τη δόση κατά 5 mg κάθε 7 ημέρες. Εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, η ανοδική τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του FIRDAPSE σε παιδιά ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Μόνο για χρήση από το στόμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Επιληψία

Μη ελεγχόμενο άσθμα

Συντρέχουσα χορήγηση σουλτοπρίδης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

Συντρέχουσα χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό παράθυρο (βλ. παράγραφο 4.5)

Συντρέχουσα χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με γνωστή πιθανότητα πρόκλησης παράτασης του διαστήματος QTc

Σε ασθενείς με συγγενή σύνδρομο QT (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αμιφαμπριδίνης έχει αξιολογηθεί σε μια μελέτη Φάσης I εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. ενότητα 5.2).

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Λαμβανομένης υπόψη της καταφανώς αυξημένης έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία η δόση της αμιφαμπριδίνης πρέπει να τιτλοποιείται πιο αργά σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία. Η ανοδική τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Επιληπτικές κρίσεις

Η έκθεση στην αμιφαμπριδίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων. Ο κίνδυνος εμφάνισης κρίσεων είναι δόσοεξαρτώμενος και αυξάνεται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που μειώνουν τον ουδό της επιληψίας. Επίσης, ο κίνδυνος αυξάνεται κατά τη χρήση του φαρμάκου σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον ουδό της επιληψίας (βλ. παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

#### Κίνδυνος καρκινογένεσης

Σε μια διετή διατροφική μελέτη της καρκινογένεσης, καλοήθη και κακοήθη σβαννώματα έχουν παρατηρηθεί σε αρουραίους που έλαβαν αμιφαμπριδίνη (βλέπε ενότητα 5.3). Η αμιφαμπριδίνη δεν

ήταν γονοτοξική σε μια τυπική συστοιχία δοκιμών *in vitro* και *in vivo*. Ο συσχετισμός ανάμεσα στη χρήση αμιφαμπριδίνης και της ανάπτυξης όγκων σε ανθρώπους είναι άγνωστος τη δεδομένη στιγμή.

Τα περισσότερα σβαννώματα είναι καλοήθη και ασυμπτωματικά. Μπορούν να παρουσιάζονται σε πολλές τοποθεσίες, επομένως η κλινική εικόνα μπορεί να διαφέρει. Μια διάγνωση σβαννώματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που παρουσιάζονται με συμπτώματα όπως μια μάζα που είναι επώδυνη κατά την ψηλάφηση ή συμπτώματα παρόμοια με μια συμπιεστική νευροπάθεια. Τα σβαννώματα αναπτύσσονται εν γένει αργά και μπορεί να υφίστανται για μήνες έως έτη χωρίς να παράγουν συμπτώματα. Το όφελος της συνεχούς θεραπείας με αμιφαμπριδίνη πρέπει να εξετάζεται για οποιονδήποτε ασθενή που αναπτύσσει ένα σβάννωμα.

Η αμιφαμπριδίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σβαννωμάτων, όπως ασθενείς με παλαιό ιατρικό ιστορικό τέτοιων όγκων, νευρινωμάτωση τύπου 2 ή σβαννωμάτωση.

### Καρδιακές επιδράσεις

Κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και σε ετήσια βάση, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και διεξαγωγή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ). Σε περίπτωση εκδήλωσης σημείων και συμπτωμάτων ενδεικτικών καρδιακής αρρυθμίας, πρέπει να διενεργείται αμέσως ΗΚΓ.

### Συνυπάρχουσες νόσοι

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν τον θεράποντα γιατρό τους ότι λαμβάνουν το συγκεκριμένο φάρμακο, καθώς ενδέχεται να απαιτείται στενή παρακολούθηση συνυπαρχουσών νόσων, ειδικότερα του άσθματος.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

*Φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω του μεταβολισμού ή με ενεργή απέκκριση*  
Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της αμιφαμπριδίνης στο μεταβολισμό ή στην ενεργή απέκκριση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Για τον λόγο αυτό, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συντρέχουσα θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω του μεταβολισμού ή με ενεργή απέκκριση. Στις περιπτώσεις που είναι εφικτό, συνιστάται παρακολούθηση. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση της συντρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να προσαρμόζεται. Η συντρέχουσα χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό παράθυρο αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

*Ουσίες που είναι ισχυροί αναστολείς των ενζύμων που μεταβολίζουν φαρμακευτικά προϊόντα* (βλ. παράγραφο 5.2)

Οι ισχυροί αναστολείς ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450), π.χ. σιμετιδίνη, κετοконаζόλη, ενδέχεται να μην αναστέλλουν το μεταβολισμό της αμιφαμπριδίνης από τα ανθρώπινα ένζυμα N-ακετυλοτρανσφεράσης (NAT) προκαλώντας αυξημένη έκθεση στην αμιφαμπριδίνη. Τα αποτελέσματα από την *in vitro* μελέτη της αναστολής του CYP450 υποδεικνύουν ότι η αμιφαμπριδίνη είναι απίθανο να παίζει ρόλο στις κλινικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων βάσει μεταβολισμού, οι οποίες σχετίζονται με την αναστολή του μεταβολισμού των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4 από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Ανεξάρτητα, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την έναρξη της θεραπείας με ισχυρό αναστολέα ενζύμου ή ρινικού μεταφορέα. Εάν η θεραπεία με ισχυρό αναστολέα διακοπεί, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας καθώς ενδέχεται να απαιτείται αύξηση της δόσης της αμιφαμπριδίνης.

*Ουσίες που είναι ισχυροί επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν φαρμακευτικά προϊόντα* (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα αποτελέσματα από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχει μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων λόγω της επαγωγής ενζύμου των ενζύμων CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4 από την αμιφαμπριδίνη.

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σύμφωνα με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της αμιφαμπριδίνης, η συντρέχουσα χορήγηση με σουλτοπρίδη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αποδεδειγμένα προκαλούν παράταση του QT (π.χ. δισοπυραμίδη, σισαπρίδη, δομπεριδόνη, ριφαμπικίνη και κετοκοναζόλη) αντενδείκνυται, καθώς ο εν λόγω συνδυασμός μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας, κυρίως ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.1).

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον ουδό της επιληψίας*

Η συντρέχουσα χορήγηση της αμιφαμπριδίνης και ουσιών που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον ουδό της επιληψίας ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων. Η απόφαση για τη συντρέχουσα χορήγηση προσπασμωδικών ουσιών ή ουσιών που μειώνουν τον ουδό της επιληψίας πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα των σχετικών κινδύνων. Σε αυτές τις ουσίες περιλαμβάνονται τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς πρόσληψης σεροτονίνης), νευροληπτικά (φαινοθειαζίνες και βουτυροφαινόνης), μεφλοκίνη, βουπροπιόνη και τραμαδόλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Συνδυασμοί που πρέπει να εξετάζονται

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα με ατροπινική επίδραση*

Η συντρέχουσα χορήγηση αμιφαμπριδίνης και φαρμακευτικών προϊόντων με ατροπινική επίδραση ενδέχεται να μειώσει την επίδραση αμφότερων των δραστικών ουσιών και πρέπει να εξετάζεται. Στα φαρμακευτικά προϊόντα με ατροπινική επίδραση περιλαμβάνονται τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα περισσότερα Η1 αντισταμινικά με ατροπινική δράση, αντιχολινεργικά, φαρμακευτικά προϊόντα κατά της νόσου του Πάρκινσον, ατροπινικά αντισπασμωδικά, δισοπυραμίδη, νευροληπτικά όπως φαινοθειαζίνες και κλοζαπίνη.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα με χολινεργική επίδραση*

Η συντρέχουσα χορήγηση αμιφαμπριδίνης και φαρμακευτικών προϊόντων με χολινεργική επίδραση (π.χ. άμεσοι ή έμμεσοι αναστολείς χολινεστεράσης) ενδέχεται να αυξήσει την επίδραση αμφότερων των προϊόντων και πρέπει να εξετάζεται.

##### *Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η συντρέχουσα χορήγηση αμιφαμπριδίνης και μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. μιβακούριο, πιπερκούριο) ενδέχεται να μειώσει την επίδραση αμφότερων των προϊόντων και πρέπει να εξετάζεται.

##### *Αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η συντρέχουσα χορήγηση αμιφαμπριδίνης και αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. σουξαμεθόνιο) ενδέχεται να μειώσει την επίδραση αμφότερων των προϊόντων και πρέπει να εξετάζεται.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Εγκυμοσύνη

Το FIRDAPSE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FIRDAPSE. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για περιπτώσεις εγκυμοσύνης με έκθεση στην αμιφαμπριδίνη. Η αμιφαμπριδίνη δεν έχει επιδείξει επιδράσεις στη βιωσιμότητα και

ανάπτυξη του εμβρύου σε κουνέλια. Ωστόσο, σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μία αύξηση στον αριθμό των μητέρων που γέννησαν θνησιγενή νεογνά (δείτε την παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμιφαμπριδίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα αναπαραγωγής σε ζώα έχουν επιδείξει παρουσία της αμιφαμπριδίνης στο γάλα των θηλαζόντων μητέρων. Η αξιολόγηση των θηλαζόντων νεογνών ζώων δεν επέδειξε οποιεσδήποτε ενδείξεις ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά από έκθεση στην αμιφαμπριδίνη μέσω θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί θεραπεία με FIRDAPSE, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα ασφαλείας σχετικά με τις επιδράσεις της αμιφαμπριδίνης στην αναπαραγωγική λειτουργία. Δεν έχει παρατηρηθεί διακύβευση της γονιμότητας σε μη κλινικές μελέτες με αμιφαμπριδίνη (δείτε την παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπνηλία, ζάλη, επιληπτικές κρίσεις και θαμπή όραση, η αμιφαμπριδίνη ενδέχεται να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι παραισθησία (όπως περιφερική και περιτοματική παραισθησία) και διαταραχές του γαστρεντερικού (όπως επιγαστραλγία, διάρροια, ναυτία και κοιλιακό άλγος). Η ένταση και η συχνότητα εμφάνισης των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δοσοεξαρτώμενη.

Ο Πίνακας 1 που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με την αμιφαμπριδίνη.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι συχνότητες εκτιμήθηκαν με βάση μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων της αμιφαμπριδίνης στην καρδιακή επαναπόλωση με εφάπαξ δόση των 30 mg ή των 60 mg σε υγιείς εθελοντές.

## **Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το FIRDAPSE**

<b>MedDRA Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>	<b>MedDRA Προτιμώμενος όρος</b>	<b>Συχνότητα</b>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διαταραχές ύπνου, άγχος	Μη γνωστές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί, χορεία, μυοκλονία, υπνηλία, αδυναμία, κόπωση, κεφαλαλγία	Μη γνωστές
	Ζάλη <sup>1</sup> , υπαισθησία <sup>1</sup> , παραισθησία <sup>1</sup>	Πολύ συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Θαμπή όραση	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, αίσθημα παλμών	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Σύνδρομο Raynaud	Μη γνωστές
	Κρύα άκρα <sup>1</sup>	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχική υπερέκκριση, κρίσεις άσθματος σε ασθενείς με άσθμα ή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος, βήχας	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματική υπαισθησία <sup>1</sup> , στοματική παραισθησία <sup>1</sup> , περιφερική και περιστοματική παραισθησία, ναυτία <sup>1</sup>	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
	Διάρροια, επιγαστραλγία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινάσες)	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία <sup>1</sup> , κρύος ιδρώτας <sup>1</sup>	Πολύ συχνές

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινική μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων της αμιφαμπριδίνης στην καρδιακή επαναπόλωση με εφάπαξ δόση των 30 mg ή των 60 mg σε υγιείς εθελοντές.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία είναι μικρή. Στις εκδηλώσεις οξείας υπερδοσολογίας περιλαμβάνεται έμετος και κοιλιακό άλγος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία. Δεν είναι γνωστό κάποιο συγκεκριμένο αντίδοτο. Πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις κλινικές υποδείξεις, περιλαμβανομένης της στενής παρακολούθησης των ζωτικών ενδείξεων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα φάρμακα για το νευρικό σύστημα, κωδικός ATC: N07XX05.

#### Μηχανισμός δράσης

Η αμιφαμπριδίνη αναστέλλει τους τασεοεξαρτώμενους διαύλους καλίου, παρατείνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αποπόλωση της προσυναπτικής μεμβράνης του κυττάρου. Η παράταση της δράσης

ενισχύει δυναμικά τη μεταφορά ασβεστίου στις νευρικές απολήξεις. Η ενδοκυτταρική αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου που προκύπτει διευκολύνει την εξωκύτωση των κυστιδίων που περιέχουν ακετυλοχολίνη, γεγονός που ενισχύει τη νευρομυϊκή μετάδοση.

Βελτιώνει τη μυϊκή δύναμη και το εύρος του σύνθετου μυϊκού δυναμικού ενεργείας (CMAP) σε κατάσταση ανάπαυσης, με συνολική σταθμισμένη μέση διαφορά 1,69 mV (ΔΕ 95%, από 0,60 έως 2,77).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το φαρμακοδυναμικό προφίλ της αμιφαμπριδίνης έχει μελετηθεί για σειρά δόσεων. Σε μια προοπτική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 26 ασθενείς με σύνδρομο μυασθένειας Lambert-Eaton αναφέρθηκε κλινική αποτελεσματικότητα της αμιφαμπριδίνης με τη βασική μέγιστη συνιστώμενη δόση των 60 mg/ημέρα (Sanders *et al* 2000). Δύο περαιτέρω μελέτες σε συνολικά 57 ασθενείς με σύνδρομο μυασθένειας Lambert-Eaton παρείχαν δεδομένα για υψηλότερες δόσεις αμιφαμπριδίνης. Η μελέτη του McEnoy *et al* 1989 παρουσίασε δεδομένα από μια βραχυχρόνια μελέτη σε 12 ασθενείς με σύνδρομο μυασθένειας Lambert-Eaton η οποία κατέδειξε ότι η χορήγηση αμιφαμπριδίνης σε δόσεις έως 100 mg / ημέρα για χρονικό διάστημα 3 ημερών ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία των αυτόνομων και κινητικών συμπτωμάτων του συνδρόμου μυασθένειας Lambert-Eaton. Η μελέτη του Sanders *et al* 1998, παρουσίασε δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με αμιφαμπριδίνη για δόσεις έως 100 mg / ημέρα σε 45 ασθενείς με σύνδρομο μυασθένειας Lambert-Eaton, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία κατά μέσο όρο επί 31 μήνες. Συνεπώς, σε εξαιρετικές περιπτώσεις οι υψηλότερες δόσεις έως 80 mg/ημέρα ενδέχεται να είναι αποτελεσματικές όταν χορηγούνται υπό κατάλληλη παρακολούθηση σε ό,τι αφορά την ασφάλεια. Συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης από 60 mg/ημέρα σε 80 mg/ημέρα να πραγματοποιείται με σταδιακή αύξηση κατά 5 mg κάθε 7 ημέρες. Η ανοδική τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ή ανωμαλία στο ΗΚΓ.

Η επίδραση της εφάπαξ δόσης 30 mg ή 60 mg φωσφορικής αμιφαμπριδίνης χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής-QTc σχέσης της συγκέντρωσης της αμιφαμπριδίνης στην έκθεση στην καρδιακή επαναπόλωση σε υγιείς εθελοντές. Η αξιολόγηση αυτή διενεργήθηκε σε μία Φάσης 1, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη για τον ορισμό των επιδράσεων της φωσφορικής αμιφαμπριδίνης αυτών των δόσεων στο ΗΚΓ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και μοξιφλοξασίνη (θετικός μάρτυρας) σε υγιείς άνδρες και γυναίκες με βραδεία ακετυλίωση (n=52). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της φωσφορικής αμιφαμπριδίνης στον καρδιακό ρυθμό, την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα ή την καρδιακή αποπόλωση όπως μετρήθηκαν μέσω καρδιακού ρυθμού και διάρκειας των διαστημάτων PR και QRS. Κανένας συμμετέχων δεν εκδήλωσε νέες κλινικά σχετικές μορφολογικές μεταβολές στο ΗΚΓ μετά τη χορήγηση φωσφορικής αμιφαμπριδίνης. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της φωσφορικής αμιφαμπριδίνης στην καρδιακή επαναπόλωση όπως αυτή αξιολογήθηκε με χρήση του διαστήματος QTc.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη απόσυρσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της φωσφορικής αμιφαμπριδίνης σε ασθενείς με μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton (LEMS) πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερους (n=26). Οι ασθενείς διατηρούνταν με μια σταθερή δόση και συχνότητα φωσφορικής αμιφαμπριδίνης για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την τυχαιοποίηση. Στη μελέτη των τεσσάρων πρώτων ημερών, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στη φωσφορική αμιφαμπριδίνη (στη βέλτιστη δόση ασθενή) ή σε εικονικό φάρμακο την Ημέρα 0. Οι αξιολογήσεις γραμμής βάσης λήφθηκαν την ημέρα 0. Τα πρωταρχικά καταληκτικά σημεία ήταν αλλαγή από τη γραμμή βάσης (CFB) στη βαθμολογία Γενική Εντύπωση Ασθενή (SGI) και στη βαθμολογία Ποσοτική Μυασθένια Gravis (QMG) την Ημέρα 4. Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή από τη γραμμή βάσης την Ημέρα 4 στη βαθμολογία CGI-I, η οποία καθορίστηκε από θεράποντες ιατρούς. Οι ασθενείς μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν σταθερές δόσεις αναστολέων χολινεστεράσης περιφερειακής δράσης ή κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς με πρόσφατη χρήση ανοσοτροποποιητικών θεραπειών (π.χ., αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη, κυκλοσπορίνη), ριτουξιμάμπη,



ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη Γ και πλασμαφαίρεση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 55,5 έτη (εύρος: 31 έως 75 ετών) και 62% ήταν γυναίκες και 38% άνδρες.

Μετά την τετραήμερη διπλά τυφλή περίοδο διακοπής, οι ασθενείς που έλαβαν φωσφορική αμιφαμπριδίνη διατήρησαν τη μυϊκή δύναμη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, οι οποίοι εκδήλωσαν επιδείνωση της μυϊκής δύναμης. Η παρατηρηθείσα μέση διαφορά στο Συνολικό QMG και η αλλαγή SGI από τη βαθμολογία της γραμμής βάσης μεταξύ των θεραπειών ήταν -6,54 (95% ΔΕ: -9,78, -3,29.  $p=0,0004$ ) και 2,95 (95% ΔΕ: 1,53, 4,38.  $p=0,0003$ ) αντίστοιχα, αμφότερα στατιστικά σημαντικά υπέρ της φωσφορικής αμιφαμπριδίνης. Επίσης, οι βαθμολογίες CGI-I την ημέρα 4, όπως καθορίστηκαν από τους ιατρούς, έδειξαν σημαντική βελτίωση στους ασθενείς που παρέμειναν στη φωσφορική αμιφαμπριδίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p=0,0020$ ).

*Σύνοψη αλλαγών στα πρωταρχικά και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη γραμμή βάσης*

Αξιολόγηση	Αμιφαμπριδίνη (n=13)	Εικονικό φάρμακο (n=13)
<b>Βαθμολογίες QMG<sup>a</sup></b>		
Μέσα ET <sup>d</sup>	0,00	6,54
Μέση Διαφορά ET (95% ΔΕ)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Τιμή $p^d$	0,0004	
<b>Βαθμολογίες SGI<sup>b</sup></b>		
Μέσα ET <sup>d</sup>	-0,64	-3,59
Μέση Διαφορά ET (95% ΔΕ)	2,95 (1,53, 4,38)	
Τιμή $p^d$	0,0003	
<b>Βαθμολογίες CGI-I<sup>c</sup></b>		
Μέση τιμή (TA)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Τιμή $p^e$	0,0020	

<sup>a</sup> Ο Συνολικός βαθμός QMG κυμαίνεται μεταξύ 0 – 39, 13 φορές, 0-3 βαθμούς σε κάθε δοκιμή. Όσο περισσότεροι βαθμοί = χειρότερα συμπτώματα.

<sup>b</sup> Η SGI είναι μια κλίμακα 7 βαθμών που αξιολογεί τη γενική εντύπωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας της μελέτης (1=απαίσια έως 7=θαυμάσια).

<sup>c</sup> Η CGI-I είναι μια κλίμακα 7 βαθμών που βασίζεται σε αλλαγές στα συμπτώματα, τη συμπεριφορά και τις λειτουργικές ικανότητες (1=πάρα πολύ βελτιωμένη έως 7=πάρα πολύ χειρότερη).

<sup>d</sup> Ο Συνολικός βαθμός CFB για QMG μοντελοποιήθηκε όπως η απόκριση, με σταθερούς όρους αποτελεσμάτων για τη θεραπεία και QMG στη γραμμή βάσης.

<sup>e</sup> Η τιμή  $p$  με βάση το Τεστ Αθροίσματος Κατάταξης Wilcoxon για θεραπευτικές διαφορές.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η χορηγούμενη από το στόμα αμιφαμπριδίνη απορροφάται ταχέως στους ανθρώπους, φθάνοντας σε κορυφαίες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 0,6 έως 1,3 ώρες (μέσες τιμές).

Στους ανθρώπους, ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της αμιφαμπριδίνης επηρεάζεται από την τροφή (ανατρέξτε στον Πίνακα 2). Εμφανίστηκε μείωση των  $C_{max}$  και AUC και αύξηση του χρόνου

έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος όταν η φωσφορική αμιφαμπριδίνη χορηγήθηκε με τροφή συγκριτικά με τη χορήγηση χωρίς τροφή. Παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση του χρόνου έως την επίτευξη της  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) στις περιπτώσεις χορήγησης με τροφή. Ομοίως, οι τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_{0-\infty}$  ήταν μεγαλύτερες σε κατάσταση νήστεως από ότι σε κατάσταση σίτισης. Γενικά, η τροφή επιβράδυνε και ελάττωσε την απορρόφηση της αμιφαμπριδίνης, επιφέροντας μείωση της έκθεσης βάσει της  $C_{max}$  κατά μέσο όρο ~44%, και μείωσε την έκθεση βάσει της AUC κατά ~20%, με βάση τους λόγους γεωμετρικού μέσου όρου (κατάσταση νήστεως έναντι κατάστασης σίτισης).

Οι εμφανείς διαφορές του χρόνου ημίσειας ζωής για την τελική απέκκριση στο πλάσμα ήταν τριπλάσιες έως τετραπλάσιες μεταξύ των ασθενών στη μελέτη για την επίδραση της τροφής. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 93-100% με βάση τις ανακτήσεις της μη μεταβολισμένης αμιφαμπριδίνης και ενός σημαντικού 3-N-ακετυλιωμένου μεταβολίτη της αμιφαμπριδίνης στα ούρα.

**Πίνακας 2: Φαρμακοκινητικές παράμετροι της αμιφαμπριδίνης σε ασθενείς μετά τη χορήγηση μίας από το στόμα δόσης της φωσφορικής αμιφαμπριδίνης σε κατάσταση σίτισης και σε κατάσταση νήστεως**

Αμιφαμπριδίνη 20 mg	$C_{max}$ (ng/ml) μέση τιμή (S.D.), εύρος τιμών	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml) μέση τιμή (S.D.), εύρος τιμών	$T_{max}$ (hr) μέση τιμή (S.D.), εύρος τιμών	$t_{1/2}$ (hr) μέση τιμή (S.D.), εύρος τιμών
Σε κατάσταση νήστεως (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
Σε κατάσταση σίτισης* (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

\* Λήψη ενός τυποποιημένου γεύματος με υψηλά λιπαρά

Σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, η συστηματική έκθεση της αμιφαμπριδίνης επηρεάστηκε σημαντικά από τη συνολική μεταβολική δραστηριότητα ακετυλοποίησης των ενζύμων NAT και του γονότυπου NAT2. Τα γονίδια NAT είναι έντονα πολυμορφικά και έχουν σαν αποτέλεσμα φαινότυπους με μεταβλητούς ρυθμούς δραστηριότητας ακετυλοποίησης που κυμαίνονται από βραδείς έως ταχείς. Στη μελέτη υγιών εθελοντών, ως ταχείς ακετυλιωτές ορίστηκαν εκείνοι που είχαν λόγο μεταβολίτη καφεΐνης >0,3 και ως βραδείς ακετυλιωτές εκείνοι που είχαν λόγο μεταβολίτη καφεΐνης <0,2. Σημειώθηκε σημαντικά υψηλότερη έκθεση στην αμιφαμπριδίνη στους βραδείς ακετυλιωτές σε σύγκριση με τους ταχείς ακετυλιωτές. Σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους φαρμακοκινητικής της αμιφαμπριδίνης  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  και παρατηρήθηκε εμφανής κάθαρση μεταξύ των ταχέων και βραδέων ακετυλιωτών σε όλα τα επίπεδα δόσης. Σε αυτήν τη μελέτη, οι βραδείς ακετυλιωτές εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τους ταχείς ακετυλιωτές. Το προφίλ ασφάλειας σε αυτήν τη μελέτη συνάδει με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τους ασθενείς που λάμβαναν αμιφαμπριδίνη.

**Πίνακας 3: Μέσες φαρμακοκινητικές παράμετροι της αμιφαμπριδίνης σε υγιείς ασθενείς μετά τη χορήγηση μίας από το στόμα δόσης (5-30mg) σε φαινότυπους βραδέων και ταχέων ακετυλιωτών**

Δόση αμιφαμπριδί νης (mg)	5		10		20		30	
Ασθενείς (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Φαινότυπος ακετυλιωτή	Ταχύς	Βραδύς	Ταχύς	Βραδύς	Ταχύς	Βραδύς	Ταχύς	Βραδύς

Μέσες φαρμακοκινητικές παράμετροι αμιφαμπριδίνης								
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> (hr)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t <sub>1/2</sub> (hr)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Ο μέσος λόγος ακετυλιωτή καφεΐνης για αυτούς τους 12 ασθενείς που έλαβαν τέσσερις κλιμακούμενες δόσεις ήταν 0,408 και 0,172 για ταχείς και βραδείς τύπους ακετυλιωτών, αντίστοιχα.

### Κατανομή

Η κατανομή της αμιφαμπριδίνης μελετήθηκε σε αρουραίους. Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης [<sup>14</sup>C] αμιφαμπριδίνης, το ραδιενεργό υλικό απορροφάται ταχέως από τη γαστρεντερική οδό και κατανέμεται ευρέως σε ολόκληρο το σώμα. Οι συγκεντρώσεις στους ιστούς είναι γενικά όμοιες ή μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στα όργανα απέκκρισης (ήπαρ, νεφροί και γαστρεντερική οδός) και σε μερικούς ιστούς της αδενικής λειτουργίας (δακρυϊκοί, σιελογόνοι, βλεννογόνοι αδένες, υπόφυση και θυρεοειδής).

### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* και *in vivo* μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η αμιφαμπριδίνη μεταβολίζεται σε έναν σημαντικό 3-N-ακετυλιωμένο μεταβολίτη της αμιφαμπριδίνης.

### Αποβολή

Στους ανθρώπους, το 93,2% έως 100% της αμιφαμπριδίνης απεκκρίνεται στα ούρα σε 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης αμιφαμπριδίνης (19%) και του 3-N-ακετυλιωμένου μεταβολίτη της αμιφαμπριδίνης (74,0% έως 81,7%). Ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης στο πλάσμα είναι περίπου 2,5 ώρες για την αμιφαμπριδίνη και 4 ώρες για τον 3-N-ακετυλιωμένο μεταβολίτη της αμιφαμπριδίνης.

Η συνολική κάθαρση της αμιφαμπριδίνης οφείλεται κυρίως στο μεταβολισμό της μέσω N-ακετυλίωσης και ο φαινότυπος ακετυλιωτή έχει μεγαλύτερη επίδραση στο μεταβολισμό ενός ατόμου και στην αποβολή της αμιφαμπριδίνης από ότι η αποβολή μέσω της νεφρικής λειτουργίας (βλ. Πίνακα 4).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην αμιφαμπριδίνη ήταν γενικά υψηλότερη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, ο φαινότυπος NAT2 είχε μεγαλύτερη επίδραση στην έκθεση ενός ατόμου στην αμιφαμπριδίνη από ότι η κατάσταση νεφρικής λειτουργίας (βλ. Πίνακα 4). Η έκθεση στην αμιφαμπριδίνη βάσει της AUC<sub>0-∞</sub> ήταν έως και 2 φορές υψηλότερη στην περίπτωση των βραδέων ακετυλιωτών και έως και 3 φορές υψηλότερη στην περίπτωση των ταχέων ακετυλιωτών σε άτομα με βαριά νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η έκθεση βάσει της C<sub>max</sub> επηρεάστηκε ελάχιστα από τη νεφρική δυσλειτουργία, ανεξάρτητα από την κατάσταση ακετυλίωσης.

Αντίθετα, τα επίπεδα έκθεσης στον 3-N-ακετυλομεταβολίτη επηρεάστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό από τη νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα της αμιφαμπριδίνης. Η έκθεση στον 3-N-ακετυλομεταβολίτη βάσει της AUC<sub>0-∞</sub> ήταν έως και 6,8 φορές υψηλότερη στην περίπτωση των βραδέων ακετυλιωτών και έως και 4 φορές υψηλότερη στην περίπτωση των ταχέων ακετυλιωτών σε άτομα με βαριά νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η έκθεση βάσει της C<sub>max</sub> επηρεάστηκε ελάχιστα από τη νεφρική δυσλειτουργία, ανεξάρτητα από την

κατάσταση ακετυλίωσης. Παρόλο που ο μεταβολίτης είναι ανενεργός στους διαύλους καλίου, οι πιθανές επιδράσεις εκτός στόχου λόγω της συσσώρευσης δεν είναι γνωστές.

**Πίνακας 4: Μέσες PK παράμετροι της αμιφαμπριδίνης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και νεφρική δυσλειτουργία μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα (10 mg) σε φαινότυπους βραδέων και ταχέων ακετυλιωτών**

Νεφρική κατάσταση	Φυσιολογική		Ήπια		Μέτρια		Βαριά	
Ασθενείς (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Φαινότυπος NAT2	Ταχύς	Βραδύς	Ταχύς	Βραδύς	Ταχύς	Βραδύς	Ταχύς	Βραδύς
Μέσες PK παράμετροι αμιφαμπριδίνης								
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> (hr)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t <sub>1/2</sub> (hr)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Μέσες PK παράμετροι 3-N-ακετυλοαμιφαμπριδίνης								
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C <sub>max</sub> (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T <sub>max</sub> (hr)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t <sub>1/2</sub> (hr)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμιφαμπριδίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμιφαμπριδίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Η επίδραση της ηλικίας στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμιφαμπριδίνης δεν έχει μελετηθεί.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο αναπνευστικό σύστημα με δόσεις έως 10 mg/kg ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα με δόσεις έως 40 mg/kg.

Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο κεντρικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, αυξημένο βάρος του ήπατος και των

νεφρών και καρδιακές επιδράσεις (κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού). Από τις μελέτες με ζώα δεν επιτεύχθηκαν τα περιθώρια ασφαλούς έκθεσης των ανθρώπων λόγω της ευαισθησίας των μοντέλων ζώων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές.

Σε μια διετή διατροφική μελέτη της καρκινογένεσης σε αρουραίους, η αμιφαμπριδίνη προκάλεσε μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές δοσοσχετιζόμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης σβαννωμάτων και στα δύο φύλα και ενδομήτρια καρκινώματα στα θηλυκά. Η κλινική συνάφεια αυτών των αποτελεσμάτων είναι άγνωστη.

Σε μια πρότυπη συστοιχία *in vitro* και *in vivo* δοκιμών, η αμιφαμπριδίνη δεν ήταν γονοτοξική αλλά τα αποτελέσματα των ολοκληρωμένων μελετών καρκινογένεσης δεν είναι διαθέσιμα.

Διεξήχθησαν μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας της αμιφαμπριδίνης σε αρουραίους και κουνέλια, σε δόσεις έως και 75 mg/kg/ημέρα. Η αμιφαμπριδίνη δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε δόσεις έως και 75 mg/kg/ημέρα και δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην μετα-βρεφική ανάπτυξη ή γονιμότητα των νεογνών των ζώων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Σε μία περιγεννητική/ μεταγεννητική μελέτη αναπαραγωγής σε εγκύους αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με αμιφαμπριδίνη, παρατηρήθηκε μια σχετιζόμενη με τη δόση αύξηση στο ποσοστό των μητέρων με θνησιγενή νεογνά (16,7% -20%) σε δόση 22,5 mg/kg/ημέρα και 75 mg/kg/ημέρα (1,1 και 2,7 φορές τη δόση των 80 mg ανά ημέρα σε ανθρώπους, βάσει της C<sub>max</sub>). Ωστόσο, σε μια παρόμοια μελέτη σε έγκυα κουνέλια, δεν υπήρξε καμία επίδραση στην εμβρυϊκή βιωσιμότητα, όταν αξιολογήθηκε ακριβώς πριν από τη γέννηση, σε δόσεις έως και 57 mg/kg/ημέρα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Στεατικό ασβέστιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάτρητες θερμοδιαμορφωμένες κυψέλες μονάδας δόσης (θερμοδιαμορφωμένα με πολυστρωματικά φύλλα αλουμινίου-PVC/PVDC) που περιέχουν 10 δισκία.

Κάθε κουτί περιέχει 100 δισκία και αποτελείται από 10 ταινίες με 10 δισκία σε κάθε ταινία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/601/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Δεκεμβρίου 2009  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Αυγούστου 2019

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και τυχόν επακόλουθες ενημερώσεις που έχουν δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Ο κάτοχος αδειάς κυκλοφορίας θα παρέχει ετήσιες ενημερώσεις για τυχόν νέες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος σε ασθενείς με μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton (LEMS).	Ετησίως, ταυτόχρονα με την υποβολή των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων σχετικά με την ασφάλεια.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

FIRDAPSE 10 mg δισκία  
αμιφαμπριδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει φωσφορική αμιφαμπριδίνη ισοδύναμη με 10 mg αμιφαμπριδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

100 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Για χρήση από το στόμα

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/601/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

FIRDAPSE

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟ- ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ**

Δισδιάστατος γραμμικός κώδικας που φέρει το μοναδικό αναγνωριστικό περιλαμβάνεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

Διάτρητες θερμοδιαμορφωμένες κυψέλες μονάδας δόσης

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

FIRDAPSE 10 mg δισκία  
αμιφαμπριδίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SERB S.A.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### FIRDAPSE 10 mg δισκία

αμιφαμπριδίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας**

Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το FIRDAPSE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το FIRDAPSE
3. Πώς να πάρετε το FIRDAPSE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το FIRDAPSE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το FIRDAPSE και ποια είναι η χρήση του

Το FIRDAPSE χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων μιας ασθένειας των νεύρων και των μυών που αποκαλείται σύνδρομο μυασθένειας Lambert-Eaton ή LEMS σε ενήλικες. Η εν λόγω νόσος είναι μία διαταραχή που επηρεάζει τη μετάδοση των νευρικών ώσεων στους μυς, με αποτέλεσμα τη μυϊκή αδυναμία. Μπορεί να σχετίζεται με ορισμένους τύπους όγκων (παρaneoπλασματική μορφή του συνδρόμου μυασθένειας Lambert-Eaton) ή με την απουσία των εν λόγω όγκων (μη παρaneoπλασματική μορφή του συνδρόμου μυασθένειας Lambert-Eaton).

Σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο, η ακετυλοχολίνη, μια χημική ουσία που μεταφέρει τις νευρικές ώσεις στους μυς, δεν αποδεσμεύεται φυσιολογικά και οι μύες δεν λαμβάνουν ορισμένα ή όλα τα νευρικά σήματα.

Το FIRDAPSE δρα αυξάνοντας την αποδέσμευση της ακετυλοχολίνης και βοηθά στη λήψη των νευρικών σημάτων από τους μυς.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το FIRDAPSE

##### Μην πάρετε το FIRDAPSE

σε περίπτωση αλλεργίας στην αμιφαμπριδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

σε περίπτωση μη ελεγχόμενου άσθματος

σε περίπτωση επιληψίας



Μαζί με φάρμακα τα οποία ενδέχεται να προκαλούν αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας (παράταση του διαστήματος QT ανιχνεύσιμη με ηλεκτροκαρδιογράφημα), όπως π.χ.: Σουλτοπρίδη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων διαταραχών συμπεριφοράς σε ενήλικες,

Αντιαρρυθμικό φάρμακο (π.χ. δισοπυραμίδη)

Φάρμακα για τη θεραπεία προβλημάτων του πεπτικού συστήματος (π.χ. σισαπρίδη, δομπεριδόνη)

Φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων – αντιβιοτικά (π.χ. ριφαμπικίνη) και αντιμυκητιασικά (π.χ. κετοконаζόλη)

Μαζί με φάρμακα με θεραπευτική δόση που πλησιάζει τη μέγιστη ασφαλή δόση

Αν γεννηθήκατε με συγγενή καρδιακά προβλήματα (συγγενή σύνδρομο QT)

Εάν έχετε απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το FIRDAPSE.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε

άσθμα

ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (σπασμών)

νεφρικά προβλήματα

ηπατικά προβλήματα.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τον τρόπο δράσης του FIRDAPSE και ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση των φαρμάκων που λαμβάνετε. Επίσης, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την καρδιακή σας λειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και σε ετήσια βάση.

Εάν πάσχετε από σύνδρομο μυασθένειας Lambert-Eaton αλλά δεν έχετε καρκίνο, πριν από την έναρξη της θεραπείας ο γιατρός σας θα εξετάσει λεπτομερώς τον δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου με το FIRDAPSE.

Ενημερώστε οποιονδήποτε γιατρό τον οποίο επισκέπτεστε ότι λαμβάνετε FIRDAPSE.

### **Σταματήστε τη θεραπεία και συμβουλευθείτε αμέσως τον γιατρό σας σε περίπτωση εκδήλωσης:**

επιληπτικών κρίσεων (σπασμών)

άσθματος.

### **Άλλα φάρμακα και FIRDAPSE**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το FIRDAPSE όταν λαμβάνονται μαζί. Δεν πρέπει να συνδυάσετε τα παρακάτω φάρμακα με το FIRDAPSE:

Φάρμακα τα οποία ενδέχεται να προκαλούν αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας (παράταση του διαστήματος QT ανιχνεύσιμη με ηλεκτροκαρδιογράφημα) π.χ. σουλτοπρίδη, δισοπυραμίδη, σισαπρίδη, δομπεριδόνη, ριφαμπικίνη και κετοконаζόλη (βλ. «Μην πάρετε το FIRDAPSE»)

Εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα ή σκοπεύετε να αρχίσετε να λαμβάνετε τα ακόλουθα φάρμακα, είναι εξαιρετικά σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας:

φάρμακα για την ελονοσία (π.χ. αλοφαντρίνη και μεφλοκίνη)

τραμαδόλη (παυσίπονο)

αντικαταθλιπτικά - τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. κλομιπραμίνη, αμοξαπίνη), επιλεκτικούς

αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (π.χ. σιταλοπράμη, δαποξετίνη) και άτυπα

αντικαταθλιπτικά (π.χ. βουπροπιόνη)

φάρμακα για ψυχικά προβλήματα (π.χ. αλοπεριδόλη, καρβαμαζεπίνη, χλωροπρομαζίνη, κλοζαπίνη)

φάρμακα για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον - αντιχολινεργικά (π.χ. trihexylphenidyl, μεθανοσουλφονικοί εστέρες), αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης τύπου Β (π.χ. σελεργιλίνη, δεπρενύλη), αναστολείς της κατεχολ-Ο-μεθυλο-τρανσφεράσης (COMT) (π.χ. εντακαπόνη) φάρμακα για την αντιμετώπιση αλλεργιών - αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιμετιδίνη) φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών - (π.χ. μιβακούριο, πιπερκούριο, σουξαμεθόνιο) ηρεμιστικά (π.χ. βαρβιτουρικά).

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε FIRDAPSE εάν είστε έγκυος. Κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανακαλύψετε ότι είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το FIRDAPSE εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να συζητήσετε τους κινδύνους και τα οφέλη εάν συνεχίσετε να παίρνετε το FIRDAPSE κατά το θηλασμό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει υπνηλία, ζάλη, επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς) και θαμπή όραση, γεγονός που ενδέχεται να επιδράσει στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα.

## **3. Πώς να πάρετε το FIRDAPSE**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η δόση που πρέπει να λαμβάνετε καθορίζεται από τον γιατρό σας σύμφωνα με την ένταση των συμπτωμάτων σας και ορισμένους γενετικούς παράγοντες. Η δόση αυτή είναι κατάλληλη μόνο για εσάς.

Η δόση έναρξης είναι 5 mg αμιφαμπριδίνης (μισό δισκίο) τρεις φορές την ημέρα (δηλ. 15 mg την ημέρα). Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση αυτή σταδιακά, αρχικά σε 5 mg (μισό δισκίο) τέσσερις φορές την ημέρα (δηλ. 20 mg την ημέρα). Στη συνέχεια, ο γιατρός σας ενδέχεται να συνεχίσει την αύξηση της συνολικής ημερήσιας δόσης ανά 4 ή 5 ημέρες, προσθέτοντας 5 mg (μισό δισκίο) την ημέρα.

Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 60 mg την ημέρα (δηλ. συνολικά έξι δισκία λαμβανόμενα ανά διαστήματα κατά τη διάρκεια της ημέρας). Η συνολική ημερήσια δόση άνω των 20 mg πρέπει να διαιρείται σε δύο έως τέσσερις ξεχωριστές δόσεις. Καμία μεμονωμένη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg (δύο δισκία).

Τα δισκία διαθέτουν εγκοπή ώστε να μπορούν να κόβονται σε δύο μέρη. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με λίγο νερό κατά τη διάρκεια του φαγητού.

### **Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με ηπατικά/νεφρικά προβλήματα:**

Σε ασθενείς με νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα το FIRDAPSE πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα συνιστάται δόση έναρξης 5 mg (μισό δισκίο) FIRDAPSE ημερησίως. Για ασθενείς με ήπια ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα συνιστάται δόση έναρξης 10 mg (5 mg δις ημερησίως) FIRDAPSE ημερησίως. Για τους εν λόγω ασθενείς, η δόση του FIRDAPSE πρέπει να αυξάνεται πιο αργά σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα, αυξάνοντας τη δόση κατά 5 mg κάθε 7 ημέρες. Εάν εμφανιστούν παρενέργειες, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας καθώς ενδέχεται να απαιτείται διακοπή της αύξησης της δόσης.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση FIRDAPSE από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση FIRDAPSE από την κανονική, ενδέχεται να εμφανίσετε έμετο ή στομαχόπονο. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το FIRDAPSE**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το FIRDAPSE, μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε αλλά συνεχίστε τη θεραπεία σας σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το FIRDAPSE**

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, ενδέχεται να εμφανίσετε συμπτώματα όπως κόπωση, αργά αντανακλαστικά και δυσκοιλιότητα. Μην διακόπτετε τη θεραπεία χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σταματήστε τη θεραπεία και συμβουλευθείτε αμέσως τον γιατρό σας σε περίπτωση εκδήλωσης:**  
επιληπτικών κρίσεων (σπασμών)  
άσθματος.

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

κνησμός και μούδιασμα γύρω από το στόμα και στα άκρα (πόδια και χέρια)  
Μειωμένη αφή ή αίσθηση  
Ναυτία  
Ζάλη  
Αυξημένη εφίδρωση, κρύος ιδρώτας

### **Κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:**

Πόνος στο στομάχι  
Κρύα χέρια και πόδια

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:**

Η ένταση και η συχνότητα εμφάνισης των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δοσοεξαρτώμενη. Έχουν αναφερθεί επίσης οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

σύνδρομο Raynaud (κυκλοφορικές διαταραχές που επηρεάζουν τα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών)

διάρροια

επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί)

βήχας, υπερβολική ή κολλώδης βλέννη στους αναπνευστικούς αεραγωγούς, κρίσεις άσθματος σε ασθενείς που πάσχουν από άσθμα ή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος

θαμπή όραση

διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, γρήγοροι ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί (αίσθημα παλμών)

αδυναμία, κόπωση, κεφαλαλγία

άγχος, διαταραχές ύπνου, υπνηλία

χορεία (κινητική διαταραχή), μυοκλονία (μυϊκοί σπασμοί ή συσπάσεις)

αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινάσες) που παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το FIRDAPSE**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία, μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάξτε το στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το FIRDAPSE**

Η δραστική ουσία είναι η αμιφαμπριδίνη. Κάθε δισκίο περιέχει φωσφορική αμιφαμπριδίνη ισοδύναμη με 10 mg αμιφαμπριδίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και στεατικό ασβέστιο.

### **Εμφάνιση του FIRDAPSE και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Λευκό, στρογγυλό δισκίο επίπεδο στη μία πλευρά και με εγκοπή στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία μπορούν να διαιρούνται σε δύο ίσα τμήματα.

Διάτρητες θερμοδιαμορφωμένες κυψέλες μονάδας δόσης (θερμοδιαμορφωμένα με πολυστρωματικά φύλλα αλουμινίου-PVC/PVDC) που περιέχουν 10 δισκία.

Κάθε κουτί περιέχει 100 δισκία και αποτελείται από 10 ταινίες με 10 δισκία σε κάθε ταινία.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Βέλγιο

### **Παρασκευαστές**

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Γερμανία

SERB S.A.

Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιπτώσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>