

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FIRDAPSE 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab amifampridiinfosfaati koguses, mis vastab 10 mg amifampridiinile. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge ümmargune tablett lameda pinnaga ühel küljel ja poolitusjoonega teisel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lamberti-Eatoni müasteenilise sündroomi (LEMS) sümptomaatiline ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama selle haiguse ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

FIRDAPSEt tuleb manustada üksikannusteks jaotatuna kolm või neli korda ööpäevas. Soovitatav algannus on 15 mg amifampridiini ööpäevas, mida võib suurendada iga 4...5 päeva järel 5 mg kaupa maksimumannuseni 60 mg ööpäevas. Üksikannus ei tohi ületada 20 mg.

Tablette tuleb võtta koos toiduga. Lisateavet amifampridiini biosaadavuse kohta tühja ja täis kõhuga vt lõik 5.2.

Ravi katkestamisel võib patsientidel tekkida mõningaid Lamberti-Eatoni müasteenilise sündroomi sümptomeid.

Neeru- või maksakahjustus

FIRDAPSE kasutamisel neeru- või maksakahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka või raske neeru- või maksafunktsiooni häire korral on soovitatav amifampridiini algannus 5 mg (pool tabletti) üks kord ööpäevas. Kerge neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel on soovitatav amifampridiini algannus 10 mg ööpäevas (5 mg kaks korda ööpäevas). Selliseid patsiente tuleb tiitrida aeglasemalt kui neid, kellel neeru- või maksakahjustust ei ole. Annust suurendatakse 5 mg kaupa iga 7 päeva järel. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annuse suurendamine katkestada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

FIRDAPSE ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Epilepsia.

Astma, mis ei allu ravile.

Samaaegne kasutamine koos sultopriidiga (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine koos kitsa terapeutilise aknaga ravimpreparaatidega (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega.

Kaasasündinud QT-sündroomidega patsiendid (vt lõik 4.4)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neeru- ja maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on amifampridiini farmakokineetikat hinnatud ühe annusega I faasi uuringus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Võttes arvesse märkimisväärselt suurenenud ravimi kokkupuuteriski, tuleb neeru- või maksakahjustusega patsiente hoolikalt jälgida. Amifampridiini annust tuleb neeru- ja maksakahjustusega patsientidel tiitrida aeglasemalt kui normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga haigetel. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annuse suurendamine katkestada (vt lõik 4.2).

Krambihood

Kokkupuudet amifampridiiniga seostatakse epileptiliste hoogude suurenenud tekkeriskiga. Hoogude tekkerisk on annusest sõltuv ja on epileptilist läve alandavate riskiteguritega patsientidel tõusnud; soodustav tegur on ka kooskasutamine teiste ravimitega, mis teadaolevalt langetavad epileptilist läve (vt lõik 4.5). Krambihoogude tekkel tuleb ravi katkestada.

Kartsinogeensuse risk

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus täheldati amifampridiiniga ravitud rottidel healoomulisi ja pahaloolumulisi švanoomi (vt lõik 5.3). Amifampridiin ei olnud *in vitro* ja *in vivo* katsetes standardpatareis genotoksiline. Korrelatsioon amifampridiini kasutamise ja kasvaja arenemise vahel inimestel on praegu teadmata.

Enamik švanoomi on healoomulised ja asümptomaatilised. Need võivad esineda paljudes asukohtades, mistõttu võib kliiniline esitus erineda. Švanoomi diagnoosimist tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb sümptomeid, nagu kompamisest valulik mass, või kompressiivsele neuropaatialle sarnaseid sümptomeid. Švanoomid on üldiselt aeglase kasvuga ja võivad eksisteerida kuid või aastaid ilma sümptomeid tekitamata. Amifampridiiniga ravi jätkamine tuleb iga švanoomiga patsiendi puhul üle vaadata.

Amifampridiini tuleb kasutada ettevaatusega suurema švanoomiriskiga patsientide, näiteks selliste puhul, kellel on anamneesis sedalaadi kasvajakasv, 2. tüüpi neurofibromatoos või švanoomatoos.

Toimed südamele

Kliiniline ja elektrokardiogrammi (EKG) jälgimine on näidustatud ravi alguses ning seejärel aastaste intervallidega. Südame rütmihäiretele viitavate tunnuste ja sümptomite tekkel tuleb EKG-uuring teha kohe.

Kaasuvad haigused

Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid ravimi kasutamisest kõiki arste, kelle vastuvõtule nad satuvad, sest vajalikuks võib osutuda kaasuva haiguse (eelkõige astma) hoolikas jälgimine.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Ainevahetuse või aktiivse sekretsiooni abil elimineeritavad ravimpreparaadid

Amifampridiini toime kohta teiste ravimpreparaatide ainevahetusele või aktiivsele sekretsioonile andmed puuduvad. Seetõttu tuleb olla eriti ettevaatlik patsientidega, kes saavad samaaegset ravi metabolismi või aktiivse sekretsiooni abil erituvate ravimpreparaatidega. Võimaluse korral on soovitatav patsiente jälgida. Samal ajal manustatava ravimpreparaadi annust tuleb vajaduse korral kohandada. Kitsa terapeutilise aknaga ravimpreparaatide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ained, mis pärsvivad olulisel määral ravimpreparaate metaboliseerivate ensüümide toimet (vt lõik 5.2)

Tugevad ensüümi tsütokroom P450 (CYP450) inhibiitorid (nt tsimetidiin, ketokonasool) tõenäoliselt ei pärssi amifampridiini metabolismi inimese N-atsetüültransferaasi ensüümide (NAT) toimet, mistõttu suureneks kokkupuude amifampridiiniga. *In vitro* CYP450 inhibeerimise uuringu tulemuste kohaselt ei osale amifampridiin tõenäoliselt ainevahetusel põhinevates kliinilistes ravimite koostoimetes, mis on seotud CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 kaudu toimuva samaaegselt manustatavate ravimite metabolismi pärssimisega. Tugeva ensüümiinhibiitori või renaalse transporteri inhibiitoriga ravi alustamisel tuleb patsiente siiski hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes. Tugeva inhibiitoriga ravi katkestamisel tuleb patsiente jälgida ravi tõhususe suhtes, sest vajalikuks võib osutuda amifampridiini annuse suurendamine.

Ained, mis tugevdavad olulisel määral ravimpreparaate metaboliseerivate ensüümide toimet (vt lõik 5.2)

In vitro uuringute tulemuste kohaselt on vähe potentsiaali ravimite koostoimete tekkimiseks, mis on põhjustatud amifampridiini poolsest ensüümide CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 indutseerimisest.

Farmakodünaamilised koostoimed

Amifampridiini farmakodünaamilisi omadusi arvesse võttes on kooskasutamine sultopriidiga või teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (nt disopüramiid, tsisapriid, domperidoon, rifampitsiin ja ketokonasool), vastunäidustatud, sest selline kombinatsioon võib viia ventrikulaarse tahhükardia, eriti aga *torsades de pointes*'i riski suurenemisele (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mis nõuavad kasutamisel ettevaatust

Ravimpreparaadid, mis teadaolevalt alandavad epileptilist läve

Amifampridiini kooskasutamine ainetega, mis teadaolevalt alandavad epileptilist läve, võib suurendada hoogude tekkeriski. Otsus lisada raviskeemile prokonvulsante või epileptilist läve alandavaid aineid peab seotud riskide tõsidust arvesse võttes olema hoolikalt läbi mõeldud. Nende ainete hulka kuulub enamik antidepressante (tritsüklilised antidepressandid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), neuroleptikumid (fenotiasiinid ja butürofenoonid), meflokviiin, bupropioon ja tramadool (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mis väärivad eraldi tähelepanu

Atropiinsete toimetega ravimpreparaadid

Amifampridiini kooskasutamine atropiinseid toimeid omavate ravimpreparaatidega võib vähendada mõlema aktiivse toimeaine tõhusust, mistõttu väärivad eraldi tähelepanu. Atropiinsete toimetega ravimpreparaatide hulka kuuluvad tritsüklilised antidepressandid, enamik H1 atropiinseid antihistamiinikumid, antikolinergikumid, parkinsonismivastased ained, atropiinised spasmolüütikumid, disopüramiid, fenotiasiinid neuroleptikumid ja klosapiin.

Koliinergiliste toimetega ravimpreparaadid

Amifampridiini kooskasutamine koliinergiliste ravimpreparaatidega (nt otsese või kaudse toimega koliinesteraasi inhibiitorid) võib põhjustada mõlema ravimi toime tugevnemist, mistõttu tuleb seda eraldi silmas pidada.

Mittedepolariseeriva toimega lihasrelaksandid

Amifampridiini ja mitte-depolariseeriva toimega lihasrelaksantide (nt mivakuurium, piperkuurium) kooskasutamine võib põhjustada mõlema ravimi toime nõrgenemist, mistõttu tuleb seda eraldi silmas pidada.

Depolariseeriva toimega lihasrelaksandid

Amifampridiini ja depolariseeriva toimega lihasrelaksantide (nt suksametoon) kooskasutamine võib põhjustada mõlema ravimi toime nõrgenemist, mistõttu tuleb seda eraldi silmas pidada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

FIRDAPSEt ei tohi kasutada raseduse ajal. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal FIRDAPSEga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Amifampridiini kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Amifampridiinil ei ole täheldatud toimet küülikute embrüo ja loote elujõulisusele ega arengule; samas rottide puhul täheldati surnult sündinud järglastega emasloomade arvu kasvu (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas amifampridiin eritub rinnapiima. Olemasolevad andmed reproduktiivsuse kohta loomadel on näidanud amifampridiini sisaldumist lakteerivate emasloomade piimas. Rinnapiimast toituvatel vastündinud loomadel ei tekitanud amifampridiini imendumine piima kõrvaltoimeid. Rinnaga toitumise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine FIRDAPSEga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Amifampridiini toime kohta reproduktiivfunktsioonile on olemas mittekliinilised ohutusandmed. Mittekliinilistes amifampridiini uuringutes ei täheldatud fertiilsuse halvenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amifampridiin võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt unisus, pearinglus, krambihood ja nägemise hägustumine), mis võivad mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on paresteesiad (nt perifeersed ja peribukaalsed paresteesiad) ja seedetrakti häired (nt epigastralgia, kõhulahtisus, iiveldus ja kõhuvalu). Enamiku kõrvaltoimete tugevus ja esinemissagedus on annusest sõltuv.

Amifampridiini kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis 1.

Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedusi hinnati kliinilise uuringu põhjal, milles hinnati amifampridiini toimet südame repolarisatsioonile ühekordse annuse 30 mg või 60 mg manustamisel tervetele vabatahtlikele.

Tabel 1. FIRDAPSE kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

| MedDRA organsüsteemi klass | MedDRA eelistatav termin | Esinemissagedus |
|--|--|-----------------|
| Psühhiaatrilised häired | unehäired, ärevus | teadmata |
| Närvisüsteemi häired | krambid, korea, müokloonia, uimasus, nõrkus, väsimus, peavalu | teadmata |
| | pearinglus ¹ , hüpesteesia ¹ , paresteesia ¹ | väga sage |
| Silma kahjustused | nägemise hägustumine | teadmata |
| Südame häired | südame rütmihäired, südamepekslemine | teadmata |
| Vaskulaarsed häired | Raynaud' sündroom | teadmata |
| | jäsemete külmetamine ¹ | sage |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | bronhiaalne hüpersekretsioon, astmahoog astmaatikutel või astma anamneesiga patsientidel, köha | teadmata |
| Seedetrakti häired | suu hüpesteesia ¹ , suu paresteesia ¹ , perifeersed ja suu ümbruse paresteesiad, iiveldus ¹ | väga sage |
| | kõhuvalu | sage |
| | kõhulahtisus, epigastralgia | teadmata |
| Maksa ja sapiteede häired | maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine | teadmata |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | hüperhidroos ¹ , külm higi ¹ | väga sage |

¹ Amifampridiini toime uurimiseks südame polarisatsioonile ühekordse annuse 30 mg või 60 mg manustamisega tervetele vabatahtlikele läbiviidud kliinilises uuringus esinenud kõrvaltoimed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kliinilisi andmeid vähe. Ägeda üleannustamise korral tekivad muuhulgas oksendamine ja kõhuvalu. Üleannustamise korral peab patsient ravi katkestama. Spetsiifiline vastumürk ei ole teada. Kliinilise näidustuse olemasolul ja tähtsamate näitajate hoolikale jälgimisele vastavalt tuleb tagada toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX05.

Toimemehhanism

Amifampridiin blokeerib potentsiaalisõltuvaid kaaliumikanaleid, pikendades seeläbi presünaptilise rakumembraani depolarisatsiooni. Toimepotentsiaali pikendamine parandab kaltsiumi transporti närvilõpmetesse. Tulemuseks olev rakusisese kaltsiumisisalduse suurenemine soodustab atsetüülkoliini sisaldavate vesiikulite eksotsütoosi, mis omakorda parandab neuromuskulaarset ülekannet.

Toimeaine suurendab lihasjõudu ja lihase puhkeoleku summaarse aktsioonipotentsiaali (*compound muscle action potential*, CMAP) amplituudi, mille (kaalutud) keskmine erinevus on 1,69 mV (95% UI 0,60...2,77).

Farmakodünaamiline toime

Amifampridiini farmakodünaamilist profiili on uuritud erinevate annuste korral. Prospektiivses, platseebokontrolliga ja randomiseeritud uuringus kahekümne kuue Lamberti-Eatoni müasteenilist sündroomi (LEMS) põdeva patsiendiga näidati amifampridiini kliinilist tõhusust standardse soovitatava maksimumannuse (60 mg ööpäevas) kasutamisel (Sanders jt 2000). Kahes täiendavas uuringus, millest võttis osa kokku 57 LEMSiga patsienti, kirjeldati suuremate amifampridiini annuste kasutamist. McEvoy jt (1989) avaldasid lühiajalise uuringu andmed 12 LEMSiga patsiendil ning näitasid, et amifampridiini manustamisel annustes kuni 100 mg ööpäevas 3 päeva jooksul oli preparaati tõhus LEMS-i autonoomsete ja mootorsete sümptomite leevendamisel. Sanders jt (1998) kirjeldasid amifampridiini tõhusus- ja ohutusandmeid kuni 100 mg annuste ööpäevasel manustamisel 45-le LEMSiga patsiendile keskmiselt 31 kuu vältel. Seetõttu võib erandlikes olukordades olla kasu suuremate annuste (kõige enam kuni 80 mg ööpäevas) manustamisest tingimusest, et on tagatud asjakohane jälgimine. Annuse tiitrimist vahemikus 60...80 mg ööpäevas soovitatakse läbi viia 5 mg kaupa iga 7 päeva järel. Annuse suurendamine tuleb katkestada ükskõik millise kõrvaltoime tekkel või EKG kõrvalekalde ilmnemisel.

Ühekordselt manustatud annuse 30 mg või 60 mg amifampridiinfosfaadi toime põhjal hinnati amifampridiini kontsentratsiooni farmakokineetika ja QTc-intervallile avalduva toime suhet südame repolarisatsioonile tervetel vabatahtlikel. See hindamine toimus I faasi topeltpimedas randomiseeritud ristuvuuringus amifampridiinfosfaadi toime kindlaksmääramiseks EKG-le neis annustes võrreldes platseebo ja moksifloksatsiini (positiivne kontrollrühm) kasutamisega tervetel meestel ja naistel, kes on aeglased atsetüüljad (n = 52). Amifampridiinfosfaat ei avaldanud mõju südame löögisagedusele, atriuventrikulaarsetele juhteteedele ega südame depolarisatsioonile mõõdetuna südame löögisageduse ning PR- ja QRS-intervallide pikkusega. Mitte ühelgi uuringus osalejale ei tekkinud pärast amifampridiinfosfaadi manustamist uusi kliiniliselt asjakohaseid EKG morfoloogilisi muutusi. Amifampridiinfosfaadil puudus toime südame repolarisatsioonile, hinnatuna QTc-intervalli põhjal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Topeltpime, platseebokontrolliga, randomiseeritud ärajätu-uuring, et hinnata amifampridiinfosfaadi tõhusust ja ohutust Lamberti-Eatoni müasteenilise sündroomiga patsientidel viidi läbi 18-aastaste või vanemate täiskasvanud patsientide seas (n = 26). Patsientidele manustati korrapärase annuse ja sagedusega amifampridiinfosfaati vähemalt 7 päeva enne randomiseerimist. Selles neljapäevases uuringus randomiseeriti patsiente (1:1) saama päeval 0 amifampridiinfosfaati (patsiendi optimaalse annusena) või platseebot. Päeval 0 teostati algväärtuste hindamine. Esmased tulemusnäitajad olid muutus algväärtustest (*change from baseline*, CFB) patsiendi üldise tunnetuse (*Patient Global Impression*, SGI) ja kvantitatiivse raskekujulise müasteenia skoori alusel (*Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) päeval 4. Efektiivsuse teisene tulemusnäitaja oli muutus algväärtustest päeva 4 CGI-I skooris, mida määratlesid raviarstid. Patsiendid võisid kasutada stabiilset annust perifeerselt toimivaid koliinesteraasi inhibiitoreid või kortikosteroide. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid hiljuti kasutanud immunomoduleerivat ravi (näiteks asatiopriini, mükofenolaati, tsüklosporiini), rituksimabi, intravenoosset immunoglobuliini G ja plasmafereesi. Patsientide mediaanne vanus oli 55,5 aastat (vahemik: 31...75 aastat), nendest 62% olid naised ja 38% mehed.

4-päevase topeltpimedas ärajätuperioodi järel säilis amifampridiinfosfaadiga ravitud patsientide lihastugevus võrreldes platseebot saanud patsientidega, kellel ilmnes lihastugevuse nõrgenemise ilminguid. Vaadeldud keskmine erinevus kogu QMG ja SGI muutuste puhul algväärtustest oli -6,54 (95% usaldusvahemik: -9,78; -3,29; p = 0,0004) ja 2,95 (95% usaldusvahemik: 1,53; 4,38; p = 0,0003) vastavalt; mõlemad olid statistiliselt olulised amifampridiinfosfaadi kasuks. Lisaks näitasid arstide määratletud CGI-I skoorid päeval 4 märkimisväärset paranemist patsientidel, kes said amifampridiinfosfaati võrreldes platseebot saanud patsientidega (p = 0,0020).

Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate muutuste kokkuvõtte algväärtustega võrreldes

| Hinnang | Amifampridiin (n = 13) | Platseebo (n = 13) |
|----------------------------------|------------------------|--------------------|
| QMG-skoorid^a | | |
| LS keskmine ^d | 0,00 | 6,54 |
| LS keskmine erinevus (95% CI) | -6,54 (-9,78; -3,29) | |
| p-väärtus ^d | 0,0004 | |
| SGI-skoorid^b | | |
| LS keskmine ^d | -0,64 | -3,59 |
| LS keskmine erinevus (95% CI) | 2,95 (1,53; 4,38) | |
| p-väärtus ^d | 0,0003 | |
| CGI-I skoorid^c | | |
| Keskmine (SD) | 3,8 (0,80) | 5,5 (1,27) |
| p-väärtus ^e | 0,0020 | |

^a kogu QMG skoorivahemik 0...39; 13 üksust, 0...3 punkti igas testis. Rohkem punkte – halvenevad sümptomid.

^b SGI on 7-punktiline skaala, mis hindab uuringu ravi mõju üldist tunnetust (1 = kohutav kuni 7 = suurepärase).

^c CGI-I on 7-punktiline skaala, mis põhineb sümptomite, käitumise ja funktsionaalsete võimete muutustel (1 = väga palju paranenud kuni 7 = väga palju halvenenud).

^d QMG koguskoori CFB kujundati vastusena, milles on fikseeritud mõjutingimused ravi ja QMG algväärtuste kohta.

^e p-väärtus, mis põhineb ravierinevuste Wilcoxon liitskoori testil.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amifampridiin imendub suukaudsel manustamisel inimesele kiiresti, selle maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,6 kuni 1,3 tunni pärast (keskmised väärtused).

Inimesel mõjutab toit amifampridiini imendumise määra ja ulatust (vt tabel 2). Amifampridiinfosfaadi manustamisel koos toiduga võrreldes ilma toiduta manustamisega vähenesid C_{max} ja AUC ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni pikenes. Täis kõhuga manustamisel täheldati, et C_{max} -i saavutamiseks kulunud aeg (T_{max}) pikenes 2 korda. Ka C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ olid tühja kõhuga manustades suuremad kui täis kõhuga. Geomeetrilise keskmise määra alusel (täis kõhuga kuni tühja kõhuga) toit üldiselt aeglustas ja vähendas amifampridiini imendumist, vähendades ekspositsiooni C_{max} -i järgi keskmiselt ligikaudu 44%, ja vähendas ekspositsiooni AUC järgi ligikaudu 20%.

Toidu mõju uuringus olid plasma eliminatsiooni näiva lõpliku poolväärtusaja erinevused uuringus osalejate vahel 3-4-kordsed. Biosaadavus on metaboliseerumata amifampridiini ja amifampridiini põhilise 3-N-atsetüülitud metaboliidi väljumise põhjal uriiniga ligikaudu 93-100%.

Tabel 2. Amifampridiini farmakokineetilised parameetrid täis kõhuga ja tühja kõhuga uuringus osalejatel pärast amifampridiinfosfaadi ühekordse suukaudse annuse manustamist

| Amifampridiin 20 mg | C_{max} (ng/ml), keskmine (standardhälve), vahemik | $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/ml), keskmine (standardhälve), vahemik | T_{max} (h), keskmine (standardhälve), vahemik | $t_{1/2}$ (h), keskmine (standardhälve), vahemik |
|-----------------------|--|---|--|--|
| Tühja kõhuga (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 |
| Täis kõhuga* (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 |

* Pärast standardset suure rasvasisaldusega toidukorda

Uuringus tervete vabatahtlikega mõjutasid amifampridiini süsteemset ekspositsiooni märkimisväärselt NAT ensüümide üldine metaboolse atsetüülimise aktiivsus ja NAT2 genotüüp. NAT-geenid on väga polümorfseid ja nende fenotüüpide puhul atsetüülimise aktiivsus varieerub aeglasest kiireni. Uuringus tervete vabatahtlikega määratleti kiireid atsetüülijaid kofeiini metaboliitide suhtega > 0,3 ja aeglasi atsetüülijaid kofeiini metaboliitide suhtega < 0,2. Aeglastel atsetüülijatel oli amifampridiini ekspositsioon tunduvalt suurem kui kiiretel atsetüülijatel. Kiiretel ja aeglastel atsetüülijatel olid kõikidel annusetasemetel amifampridiini farmakokineetilistes parameetrites C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ ja näivas kliirensis statistiliselt olulisi erinevusi. Selles uuringus tekkis aeglastel atsetüülijatel rohkem kõrvaltoimeid kui kiiretel atsetüülijatel. Selles uuringus esinenud ohutusprofiil on kooskõlas amifampridiini kasutataval patsientidel täheldatud kõrvaltoimetega.

Tabel 3. Amifampridiini keskmised farmakokineetilised parameetrid tervetel vabatahtlikel pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist (5...30 mg) aeglaste ja kiire atsetüülija fenotüüpide puhul

| Amifampridiini annus (mg) | 5 | | 10 | | 20 | | 30 | |
|---|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Uuringus osalejate arv (N) | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Atsetüülija fenotüüp | Kiire | Aeglane | Kiire | Aeglane | Kiire | Aeglane | Kiire | Aeglane |
| Amifampridiini keskmised farmakokineetilised parameetrid | | | | | | | | |
| AUC_{0-t} (ng·h/ml) | 2,89 | 30,1 | 9,55 | 66,3 | 24,7 | 142 | 43,5 | 230 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) | 3,57 | 32,1 | 11,1 | 68,9 | 26,2 | 146 | 45,2 | 234 |
| C_{max} (ng/ml) | 3,98 | 17,9 | 9,91 | 34,4 | 16,2 | 56,7 | 25,5 | 89,6 |
| T_{max} (h) | 0,750 | 0,830 | 0,805 | 1,14 | 1,04 | 1,07 | 0,810 | 1,29 |
| $t_{1/2}$ (h) | 0,603 | 2,22 | 1,21 | 2,60 | 1,23 | 2,93 | 1,65 | 3,11 |

Nendel 12 uuringus osalejal, kellele manustati nelja eskaleeritud annust, olid kofeiini atsetüülimise keskmine suhtarv kiiretel atsetüülijatel 0,408 ja aeglastel 0,172.

Jaotumine

Amifampridiini jaotumist uuriti rottidel. Pärast radiomärgistatud [¹⁴C]-amifampridiini suukaudset manustamist imendub radioaktiivne materjal seedetraktist kiiresti ja jaotub kogu kehas laialdaselt. Kontsentratsioonid kudedes on üldiselt sarnased plasmakontsentratsioonidele või kõrgemad ning suurimad on kontsentratsioonid erituselundites (maksas, neerudes ja seedetraktis) ja teatavates näärme funktsiooniga kudedes (pisara-, sülje-, limanäärmed, hüpofüüs ja kilpnääre).

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud inimestel näitavad, et amifampridiin metaboliseerub üheks põhiliseks 3-N-atsetüülitud amifampridiini metaboliidiks.

Eritumine

Inimesel eritub 24 tunni jooksul pärast annustamist 93,2...100% amifampridiinist uriini kaudu amifampridiinina (19%) ja selle 3-N-atsetüülitud amifampridiini metaboliidina (74,0% kuni 81,7%). Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on amifampridiinil ligikaudu 2,5 tundi ja 3-N-atsetüülitud amifampridiini metaboliidil 4 tundi.

Amifampridiini üldine kliirens toimub peamiselt ainevahetuses N-atsetüülimise kaudu ja amifampridiini individuaalset metabolismi ja eritumist mõjutab atsetüülija fenotüüp suuremal määral kui neerude kaudu eritumine. (Vt tabel 4.)

Neerukahjustus

Neerukahjustusega isikutel oli amifampriidiini ekspositsioon üldiselt suurem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel; NAT2 fenotüüp mõjutas individuaalset amifampriidiini ekspositsiooni siiski rohkem kui neerufunktsiooni staatus (vt tabel 4). Amifampriidiini ekspositsioon $AUC_{0-\infty}$ järgi oli raske neerukahjustusega aeglastel atsetüüljatel kuni 2 korda suurem ja kiiretel atsetüüljatel kuni 3 korda suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. C_{max} -i järgi mõjutas neerukahjustus ekspositsiooni sõltumata atsetüülimise kiirusest minimaalselt.

Seevastu 3-N-atsetüülitud metaboliidi ekspositsiooni mõjutas neerukahjustus suuremal määral kui amifampriidiini ekspositsiooni. 3-N-atsetüülitud metaboliidi ekspositsioon $AUC_{0-\infty}$ järgi oli aeglastel atsetüüljatel kuni 6,8 korda suurem ja kiiretel atsetüüljatel kuni 4 korda suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. C_{max} -i järgi mõjutas neerukahjustus ekspositsiooni sõltumata atsetüülimise kiirusest ainult minimaalselt. Kuigi metaboliidil puudub toime kaaliumikanalitesse, ei ole kuhjumisest tingitud võimalikud sihtmärgivalised toimed teada.

Tabel 4. Amifampriidiini keskmised farmakokineetilised parameetrid normaalse ja kahjustatud neerufunktsiooniga isikutel pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist (10 mg) aeglase ja kiire atsetüülja fenotüüpide puhul

| Neerufunkt siooni staatus | Normaalne | | Kerge | | Mõõdukas | | Raske | |
|--|-----------|---------|-------|---------|----------|---------|-------|---------|
| Uuringus osalejate arv (N) | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| NAT2 feno tüüp | Kiir e | Aeglane | Kiire | Aeglane | Kiire | Aeglane | Kiire | Aeglane |
| Amifampriidiini keskmised farmakokineetilised parameetrid | | | | | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) | 10,7 | 59,1 | 16,1 | 81,3 | 14,3 | 126 | 32,8 | 119 |
| C_{max} (ng/ml) | 7,65 | 38,6 | 11,1 | 33,5 | 8,33 | 52,5 | 9,48 | 44,1 |
| T_{max} (h) | 0,44 | 0,43 | 0,88 | 0,88 | 0,51 | 0,55 | 0,56 | 0,63 |
| $t_{1/2}$ (h) | 1,63 | 2,71 | 1,86 | 2,95 | 1,72 | 3,89 | 1,64 | 3,17 |
| 3-N-atsetüülitud amifampriidiini keskmised farmakokineetilised parameetrid | | | | | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) | 872 | 594 | 1264 | 1307 | 2724 | 1451 | 3525 | 4014 |
| C_{max} (ng/ml) | 170 | 115 | 208 | 118 | 180 | 144 | 164 | 178 |
| T_{max} (h) | 1,13 | 0,75 | 1,44 | 1,38 | 2,00 | 1,13 | 1,63 | 2,81 |
| $t_{1/2}$ (h) | 4,32 | 4,08 | 5,35 | 7,71 | 13,61 | 6,99 | 18,22 | 15,7 |

Maksakahjustus

Amifampriidiini farmakokineetika kohta maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Amifampriidiini farmakokineetika kohta lastel andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Vanuse mõju amifampriidiini farmakokineetikale ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ohutuseuringutes ei täheldatud respiratoorse süsteemiga seotud toimeid annustega kuni 10 mg/kg ega kesknärvisüsteemiga seotud toimeid annustega kuni 40 mg/kg.

Rottide ja koerte korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid kesk- ja autonoomsele närvisüsteemile, maksa ja neeru masside tõusu ning toimeid südamele (teise astme atrioventrikulaarne blokaad). Et kasutatud loomudelid olid liialt tundlikud, ei õnnestunud loomuringute abil selgitada ka annuste ohutuspiire inimesel kasutamiseks.

Kaheaastases kartsinogeensuse dieediuringus põhjustas amifampridiin väikest, kuid statistiliselt olulist švannoomide suurenemist seoses annusega mõlema soo puhul ja naistel emakakeha vähi korral. Nende tulemuste kliiniline asjakohasus pole teada.

Amifampridiin ei olnud küll standardsetes *in vitro* ja *in vivo* testides geenitoksiline, ent täielikke kartsinogeensuse uuringute tulemusi siiski saadaval ei ole.

Loomkatseid amifampridiini reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse hindamiseks viidi läbi rottide ja küülikutega, kasutades annuseid kuni 75 mg/kg ööpäevas. Annustega kuni 75 mg/kg ööpäevas ei olnud amifampridiinil kõrvaltoimeid isaste ega emaste rottide fertiilsusele, samuti ei täheldatud sellel toimeid raviga loomade järglaste sünnijärgsele arengule ega fertiilsusele. Sünniaegse/sünnijärgse reproduktsiooniuringu jooksul, milles tiineid rotte raviti amifampridiiniga, täheldati ööpäevaste annuste 22,5 mg/kg ja 75 mg/kg kasutamisel (vastavalt 1,1- ja 2,7-kordne C_{max} -il põhinev inimeste 80 mg ööpäevane annus) surnult sündinud järglastega emasloomade osakaalu annusest sõltuvat tõusu (16,7%...20%). Sarnases küülikutega läbi viidud uuringus, milles hindamised toimusid enne sündi, toimeid embrüo ja loote elujõulisusele ööpäevaste annuste puhul kuni 57 mg/kg ööpäevas ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Kaltsiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannuselised perforeeritud ja termoformeeritud blisterpakendid (termoformeeritud alumiinium-PVC/PVDC laminaatlehed), mis sisaldavad 10 tabletti.

Üks karp sisaldab 100 tabletti, mis on jaotatud 10 ravimilehele 10 tableti kaupa.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/601/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. detsember 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. august 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse ning avaldatud Euroopa ravimite veebportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riski juhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid.

| Kirjeldus | Kuupäev |
|--|---|
| Müügiloa hoidja esitab igal aastal ajakohastatud teabe ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta Lamberti-Eatoni müasteenilise sündroomiga (LEMS) patsientidel. | Igal aastal, samaaegselt perioodiliste ohutusaruannete esitamisega. |

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FIRDAPSE 10 mg tabletid
Amifampridiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab amifampridiinfosfaati koguses, mis vastab 10 mg amifampridiinile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/601/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FIRDAPSE

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. KORDUMATU IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Üksikannuseline perforeeritud ja termoformeeritud blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FIRDAPSE 10 mg tabletid
Amifampridiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SERB S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

FIRDAPSE 10 mg tabletid

Amifampridiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on FIRDAPSE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne FIRDAPSE kasutamist
3. Kuidas FIRDAPSEt kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas FIRDAPSEt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on FIRDAPSE ja milleks seda kasutatakse

FIRDAPSEt kasutatakse sümptomite ravimiseks täiskasvanutel närvide ja lihaste haiguse puhul, mida nimetatakse Lamberti-Eatoni müasteeniliseks sündroomiks (LEMS). See haigus kahjustab närviimpulsside ülekannet lihastele, mille tagajärjeks on lihasnõrkus. Haigus võib olla seotud teatud kasvaja vormidega (LEMSi paraneoplastiline vorm) ja võib esineda ka nende puudumisel (LEMSi mitte-paraneoplastiline vorm).

Selle haiguse all kannatavatel patsientidel on häiritud keemilise aine atsetüülkoliini vabanemine, mis vahendab närviimpulsse lihastele, mistõttu osad või kõik närvisignaalid ei jõua lihasseni.

FIRDAPSE toime seisneb atsetüülkoliini vabanemise soodustamises ja see aitab närvisignaalidel jõuda lihasteni.

2. Mida on vaja teada enne FIRDAPSE kasutamist

FIRDAPSEt ei tohi kasutada

- kui olete amifampridiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on ravimata astma;
- kui te põete epilepsiat;
- koos ravimitega, mis võivad muuta teie südame elektrilist aktiivsust (pikendada QT-intervalli, see on nähtav elektrokardiogrammis), näiteks:
 - o sultopriid (ravim, mida kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi käitumishäirete raviks);
 - o rütmihäirete ravimid (nt disopüramiid);
 - o seede- ja südamehäirete ravimid (nt tsisapriid, domperidoon);
 - o infektsiooniravimid – antibiootikumid (nt rifampitsiin) ja seenevastased ravimid (nt ketokonasool);
- koos ravimitega, mille korral raviannuste ja suurima ohutu annuse erinevused on väikesed;
- kui teil esineb kaasasündinud südamerikkeid (kaasasündinud QT-sündroomid).

Kahtluste tekkimisel pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne FIRDAPSE võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teavitage oma raviarsti, kui teil

- on astma;
- on varem olnud tõmbulsi (krampe);
- on neeruprobleemid;
- on maksaprobleemid.

Teie raviarst jälgib tähelepanelikult FIRDAPSE toimet ja võib vajaduse korral muuta teie teiste ravimite annuseid. Arst jälgib ka teie südame tööd ravi algul ja kord aastas edaspidi.

Kui teil esineb LEMS, ent te ei põe vähktõbe, hindab teie raviarst enne ravi alustamist hoolikalt vähi võimalikku riski FIRDAPSE võtmisel.

Teavitage FIRDAPSE võtmisest kõiki arste, kellega ravi ajal kokku puutute.

Ravi tuleb katkestada ja teavitada viivitamatult oma raviarsti, kui on tekkinud:

- tõmbused (krampid);
- astma.

Muud ravimid ja FIRDAPSE

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõningate ravimitega võib tekkida FIRDAPSE samaaegsel kasutamisel koostoimeid. Koos FIRDAPSEga ei tohi kasutada järgmisi ravimeid:

- ravimid, mis võivad muuta teie südame elektrilist aktiivsust (QT-intervalli pikenemine – nähtav elektrokardiogrammil), nt sultopriid, disopüramiid, tsisapriid, domperidoon, rifampitsiin ja ketokonasool (vt “Ärge kasutage FIRDAPSEt”).

Eriti oluline on teavitada oma raviarsti juhul, kui kasutate või kavatsete kasutada mõnda järgnevatest ravimitest:

- malaariaravimid (nt halofantriin ja mefloквиин);
- tramadool (valuvaigisti);
- antidepressandid – tritsüklilised antidepressandid (nt klomipramiin, amoksapiin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (nt tsitalopraam, dapoksetiin) ja atüüpilised antidepressandid (nt bupropioon);
- ravimid vaimsete häirete korral (nt haloperidool, karbamasepiin, kloorpromasiin, klosapiin);
- Parkinsoni tõve ravimiseks kasutatavad ravimid – antikoliinergikumid (nt triheksüülfenidüül, mesülaat), MAO-B inhibiitorid (nt selegiliin, deprenüül), KOMTi inhibiitorid (nt entakapoon);
- allergiaravimid – antihistamiinikumid (nt terfenadiin, astemisool, tsimetidiin);
- lihaslõõgastid (nt mivakuurium, piperkuurium, suksametoon);
- rahustid (nt barbituraadid).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

FIRDAPSEt ei tohi kasutada raseduse ajal. Kogu ravi kestel tuleb kasutada tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui rasedus ilmneb alles ravi käigus, tuleb sellest kohe teavitada oma raviarsti.

Ei ole teada, kas FIRDAPSE eritub rinnapiima. Pidage nõu oma arstiga FIRDAPSE kasutamise jätkamise riskide ja kasutegurite üle imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada unisust, pearinglust, tõmbusi (krampid) ja nägemise hägustumist, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Nimetatud kõrvaltoimete tekkel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas FIRDAPSEt kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie ravimiannuse on määranud raviarst teie sümptomite tugevuse ja teatavate geneetiliste tegurite põhjal. See annus sobib ainult teile.

Algannus on 5 mg (pool tabletti) amifampridiini kolm korda ööpäevas (15 mg ööpäevas). Teie raviarst võib seda annust aeglaselt suurendada algul 5 mg (poole tableti) kaupa nelja korrani päevas (20 mg ööpäevas). Seejärel võib raviarst annuse suurendamist jätkata, lisades 5 mg (pool tabletti) ööpäevas iga 4...5 päeva järel.

Suurim soovitatav annus on 60 mg ööpäevas (kokku kuus tabletti, mis on jagatud eri manustamiskordade vahel). Kui ööpäevane annus ületab 20 mg, tuleb see jaotada kaheks kuni neljaks eraldi annuseks. Üksikannus ei tohi ületada 20 mg (kaks tabletti).

Tablettidel on poolitusjoon, mis võimaldab neid jagada kaheks. Tabletid tuleb alla neelata koos klaasi veega ning võtta toidukorra ajal.

Maksa-/neeruprobleemidega patsiendid

FIRDAPSE kasutamisel maksa- või neeruprobleemidega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka või raske maksa- või neeruhäiretega patsientidel on FIRDAPSE soovitatav algannus 5 mg (pool tabletti) ööpäevas. Kergete maksa- või neeruhäiretega patsientidel on FIRDAPSE soovitatav ööpäevane algannus 10 mg (5 mg kaks korda ööpäevas). Nendel patsientidel tuleb FIRDAPSE annust suurendada aeglasemalt (5 mg kaupa iga 7 päeva järel) kui maksa- või neeruprobleemideta patsientidel. Ükskõik milliste kõrvaltoimete tekkel pidage nõu oma raviarstiga, sest annuse suurendamine tuleb võib-olla peatada.

Kui te võtate FIRDAPSEt rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate FIRDAPSEt rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida oksendamine või kõhuvalu. Nimetatud sümptomite tekkimisel pöörduge kohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate FIRDAPSEt võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Jätkake ravi arsti ettekirjutuste kohaselt.

Kui te lõpetate FIRDAPSE võtmise

Ravi lõpetamisel võite tunda selliseid sümptomeid nagu väsimus, reflekside aeglustumine ja kõhukinnisus. Ärge katkestage ravi arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi tuleb katkestada ja pöörduda kohe oma arsti poole, kui on tekkinud:

- krambid;
- astma.

Väga sagedad kõrvaltoimed, mida võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st, on:

- kipitustunne ja tuimus suu ja jäsemete (käe- ja jalalabade) piirkonnas;
- vähenenud tundlikkus puudutustele või aistingutele;
- iiveldus;
- pearinglus;
- suurenenud higistamine, külm higi.

Sagedad kõrvaltoimed, mida võib esineda kuni 1 inimesel 10st, on:

- kõhuvalu;
- külmad käed ja jalad.

Muud kõrvaltoimed

Enamiku kõrvaltoimete tugevus ja esinemissagedus sõltub teile määratud annusest. On esinenud ka järgmisi kõrvaltoimeid (esinemissagedusi ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Raynaud' sündroom (vereringehäired sõrmedes ja varvastes);
- kõhulahtisus;
- krambid;
- köha, liigne või viskoosne lima hingamisteedes, astmahoog astmaatikutel või varem astmat põdenud patsientidel;
- nägemise hägustumine;
- südame rütmihäired, kiired või ebaregulaarsed südamelöögid (südamepekslemine);
- nõrkus, väsimus, peavalu;
- ärevus, unehäired, uimasus;
- korea (liikumishäire), müokloonia (lihasspasm või -tõmbus);
- teatud maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas FIRDAPSEt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast 'Kõlblik kuni/EXP'. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida FIRDAPSE sisaldab

- Toimeaine on amifampridiin. Üks tablett sisaldab amifampridiinfosfaati koguses, mis vastab 10 mg amifampridiinile.
- Teised koostisained on mikrokristalliline tselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid ja kaltsiumstearaat.

Kuidas FIRDAPSE välja näeb ja pakendi sisu

Valge ümmargune tablett, lameda pinnaga ühel küljel ja poolitusjoonega teisel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Üksikannuselised perforeeritud ja termoformeeritud blisterpakendid (termoformeeritud alumiinium-PVC/PVDC laminaatlehed), mis sisaldavad 10 tabletti.

Üks karp sisaldab 100 tabletti, mis on jaotatud 10 ravimilehele 10 tableti kaupa.

Müügiloa hoidja

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Tootjad

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Saksamaa

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>