

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FIRDAPSE 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää amifampridiinifosfaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa amifampridiinia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä tabletti, toiselta puolelta litteä ja toiselta puolelta uurrettu.

Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten Lambert-Eatonin myasteenisen oireyhtymän (LEMS) oireiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa sairauden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

FIRDAPSE tulee antaa jaettuina annoksina kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa. Suositeltava aloitusannos on 15 mg amifampridiinia vuorokaudessa, ja annosta voidaan suurentaa 5 mg kerrallaan joka neljäs tai viides vuorokausi enintään 60 mg:ksi vuorokaudessa. Yksittäinen annos ei saa olla suurempi kuin 20 mg.

Tabletit otetaan ruuan yhteydessä. Kohdassa 5.2 on lisätietoa amifampridiinin hyötyosuudesta, kun se otetaan ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jos hoito keskeytetään, potilaat saattavat saada joitakin LEMS-oireita.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

FIRDAPSEn käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö. Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten tai maksan toimintahäiriö, amifampridiinihoidon suositeltu aloitusannos on 5 mg (puolikas tabletti) kerran vuorokaudessa. Jos potilaalla on lievä munuaisten tai maksan toimintahäiriö, amifampridiinihoidon suositeltu aloitusannos on 10 mg/vrk (5 mg kahdesti vuorokaudessa). Näille potilaille annosta suurennetaan hitaammin kuin potilaille, joilla ei ole munuaisten tai maksan toimintahäiriötä, eli 5 mg kerrallaan joka seitsemäs vuorokausi. Jos esiintyy haittavaikutuksia, annoksen suurentaminen on keskeytettävä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

FIRDAPSEn turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Epilepsia

Astma, joka ei ole hoitotasapainossa

Sultopridin (ks. kohdat 4.5 ja 5.1) samanaikainen käyttö

Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna (ks. kohta 4.5)

Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään mahdollisesti aiheuttavan QTc-ajan pidentymistä

Potilaat, joilla on synnynnäinen QT-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Amifampridiinin farmakokineettisiä vaikutuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on arvioitu vaiheen I yhden annoksen tutkimuksessa (ks. kohta 5.2).

Tutkimuksia ei ole suoritettu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Merkittävästi lisääntyneen lääkevalmisteelle altistumisen riskin vuoksi potilaita, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, on seurattava huolellisesti. Amifampridiinin annosta suurennetaan hitaammin hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, kuin hoidettaessa potilaita, joilla munuaisten ja maksan toiminta on normaali. Annoksen suurentaminen on keskeytettävä, jos esiintyy haittavaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Kohtaukset

Amifampridiinille altistumiseen liittyy epileptisten kohtausten riskin lisääntyminen. Kohtausten riski riippuu lääkeannoksesta, ja se kasvaa, jos potilaalla on kouristuskynnystä alentavia riskitekijöitä, mukaan lukien yhteiskäyttö kouristuskynnystä alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Kouristuskohtauksen ilmaantuessa hoito on keskeytettävä.

Karsinogeenisuusriski

Kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa amifampridiinia saaneilla rotilla havaittiin hyvän- ja pahanlaatuisia schwannoomia eli neurinoomia (ks. kohta 5.3). Amifampridiini ei ollut genotoksinen tavanomaisessa *in vitro*- ja *in vivo* -testien sarjassa. Amifampridiinin käytön ja ihmisille kehittyvien kasvaimien välistä yhteyttä ei vielä tunneta.

Useimmat neurinoomat ovat hyvänlaatuisia ja oireettomia. Niitä voi olla useissa kohdissa kehossa, mistä syystä niiden kliininen esiintyminen voi vaihdella. Neurinoomadiagnoosia on harkittava potilaille, joilla on oireina esimerkiksi ”patti”, joka on kivulias tunnusteltaessa tai joiden oireet ovat samankaltaisia kuin kompressiivisessa neuropatiassa. Neurinoomat kasvavat yleensä hitaasti, ja ne voivat olla potilaan kehossa vuosia aiheuttamatta oireita. Amifampridiinihoidon jatkamisen hyöty pitää arvioida kaikkien sellaisten potilaiden osalta, joille kehittyy neurinooma.

Amifampridiinia on käytettävä varoen potilailla, joille on kasvanut neurinooman riski, kuten potilailla, joilla on ollut aiemmin tällaisia kasvaimia, tyypin 2 neurofibromatoosi tai schwannomatoosi.

Sydämeen kohdistuvat vaikutukset

Kliininen seuranta ja EKG-seuranta ovat tarpeen hoidon alussa ja sen jälkeen vuosittain. Jos ilmenee sydämen rytmihäiriöön viittaavia merkkejä ja oireita, EKG on tehtävä välittömästi.

Samanaikaiset sairaudet

Potilaille tulee kertoa, että heidän on ilmoitettava jokaiselle heitä hoitavalle lääkärille, että he käyttävät tätä lääkevalmistetta, koska samanaikaisen sairauden, erityisesti astman, tarkka seuranta saattaa olla välttämätöntä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden eliminaatiotie on metabolia tai aktiivinen erittyminen

Ei ole tietoja siitä, mitkä ovat amifampridiinin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden metaboliaan tai aktiiviseen erittymiseen. Siksi on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaista hoitoa lääkevalmisteilla, joiden eliminaatiotie on metabolia tai aktiivinen erittyminen. Seuranta suositellaan, kun se on mahdollista. Tarvittaessa tulee tarkistaa samanaikaisesti annettavan lääkevalmisteen annos. Sellaisten lääkevalmisteiden, joilla on kapea terapeuttilinen ikkuna, samanaikainen käyttö on vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Aineet, jotka ovat lääkevalmisteita metaboloivien entsyymien tehokkaita estäjiä (ks. kohta 5.2)

Tehokkaat sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien estäjät, esimerkiksi simetidiini ja ketokonatsoli, eivät todennäköisesti estä ihmisen N-asetyylitransferaasientsyymien (NAT-entsyymien) katalysoimaa amifampridiinin metaboliaa niin että amifampridiinialtistus lisääntyisi. CYP450-entsyymien estoa koskevan *in vitro* -tutkimuksen perusteella amifampridiinilla on tuskin merkitystä sellaisten metaboliaan perustuvien kliinisten lääkeaineinteraktioiden kannalta, jotka liittyvät muiden samaan aikaan käytettävien lääkevalmisteiden CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- tai CYP3A4-entsyymien metabolian estoon. Potilaita tulisi silti seurata tarkasti haittavaikutusten varalta aloitettaessa hoitoa tehokkaalla entsyymien tai munuaisten kuljettajaproteiinin estäjällä. Jos hoito tehokkaalla estäjällä keskeytetään, potilaita on seurattava lääkehoidon tehon suhteen, koska voi olla tarpeen suurentaa amifampridiinin annosta.

Aineet, jotka ovat lääkevalmisteita metaboloivien entsyymien tehokkaita induktoreita (ks. kohta 5.2)

In vitro -tutkimusten perusteella amifampridiinin aiheuttama CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien induktio tuskin aiheuttaa lääkeaineinteraktioita.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Amifampridiinin farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella sultopridin tai muiden tunnetusti QT-ajan pitenemistä aiheuttavien lääkevalmisteiden (kuten disopyramidi, sisapridi, domperidoni, rifampisiini ja ketokonatsoli) samanaikainen käyttö on vasta-aihe, koska tämä yhdistelmä saattaa johtaa kammioitehäilyöntisyyden, erityisesti kääntyvien kärkien takykardian lisääntyneeseen riskiin (ks. kohdat 4.3 ja 5.1).

Yhdistelmät, jotka vaativat käyttöön liittyviä varotoimia

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään alentavan kouristuskykyä

Amifampridiinin ja sellaisten valmisteiden, joiden tiedetään alentavan kouristuskykyä, samanaikainen käyttö saattaa johtaa kohtausriskin lisääntymiseen. Kohtauksille altistavien, kouristuskykyä alentavien lääkeaineiden samanaikaista antamista on harkittava tarkoin ottaen huomioon siihen liittyvien riskien vakavuus. Tällaisia aineita ovat useimmat masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), psykoosilääkkeet (fentiatsiinit ja butyrofenonit), meflokiini, bupropioni ja tramadoli (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Yhdistelmät, jotka tulee ottaa huomioon

Lääkevalmisteet, joilla on atropiinin kaltaisia vaikutuksia

Amifampridiinin ja sellaisten lääkevalmisteiden, joilla on atropiinin kaltaisia vaikutuksia, samanaikainen käyttö saattaa vähentää molempien vaikuttavien aineiden vaikutusta, ja tämä on otettava huomioon. Lääkevalmisteita, joilla on atropiinin kaltaisia vaikutuksia, ovat trisykliset masennuslääkkeet, useimmat atropiiniset H1-antihistamiinit, antikolinergit, Parkinson-lääkkeet, atropiiniset spasmolyytit, disopyramidi, fentiatsiinipsykoosilääkkeet ja klotsapiini.

Lääkevalmisteet, joilla on kolinergisiä vaikutuksia

Amifampridiinin ja sellaisten lääkevalmisteiden, joilla on kolinergisiä vaikutuksia (esimerkiksi suoraan tai välillisesti vaikuttavien koliiniesteraasin estäjien), samanaikainen käyttö saattaa johtaa molempien valmisteiden vaikutuksen kasvamiseen, ja tämä on otettava huomioon.

Lääkevalmisteet, jotka ovat ei-depolarisoivia lihasrelaksanteja

Amifampridiinin ja sellaisten lääkevalmisteiden, joilla on ei-depolarisoivia lihasrelaksanttivaikutuksia (esimerkiksi mivakuuri ja piperkuuri), samanaikainen käyttö saattaa johtaa molempien valmisteiden vaikutuksen heikkenemiseen, ja tämä on otettava huomioon.

Lääkevalmisteet, jotka ovat depolarisoivia lihasrelaksanteja

Amifampridiinin ja sellaisten lääkevalmisteiden, joilla on depolarisoivia lihasrelaksanttivaikutuksia (esimerkiksi suksametoni), samanaikainen käyttö saattaa johtaa molempien valmisteiden vaikutuksen heikkenemiseen, ja tämä on otettava huomioon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

FIRDAPSEa ei pidä käyttää raskauden aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä FIRDAPSE-hoidon aikana. Amifampridiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Amifampridiinin ei ole havaittu vaikuttavan kanin alkion tai sikiön elinkelpoisuuteen tai kehitykseen; rotilla kuitenkin on kuolleita poikasia synnyttävien emojen määrän todettu kasvaneen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö amifampridiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevien koe-eläimistä saatujen lisääntymistietojen mukaan amifampridiini erittyy imettävän äidin maitoon. Tutkimuksen mukaan rintamaidon kautta tapahtuva altistuminen amifampridiinille ei aiheuttanut haittavaikutuksia imeväisille eläimille. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko FIRDAPSE-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Amifampridiinin vaikutuksista lisääntymiseen on olemassa ei-kliinisiä turvallisuustietoja. Hedelmällisyyden heikkenemistä ei ole havaittu amifampridiinia käyttävissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sellaisten haittavaikutusten kuin uneliaisuuden, huimauksen, kohtausten ja näön sumentumisen vuoksi amifampridiinilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat tuntohäiriöt (kuten perifeerinen ja bukkaalinen tuntohäiriö) ja ruoansulatuselimistön häiriöt (kuten epigastralgia, ripuli, pahoinvointi ja vatsakipu). Useimpien haittavaikutusten voimakkuus ja esiintyminen riippuvat annoksesta.

Taulukko 1 alla luettelee amifampridiinin ilmoitetut haittavaikutukset.

Taulukkomuotoinen haittavaikutusten luettelo

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden järjestyksessä.

Haittavaikutukset arvioitiin 30 mg:n tai 60 mg:n yksittäisen amifampridiiniannoksen vaikutusta sydämen repolarisaatioon selvitelleessä kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla.

Taulukko 1: FIRDAPSEn raportoidut haittavaikutukset

MedDRA elinjärjestelmäluokka	MedDRA Termi	Esiintymistiheys
Psykkiset häiriöt	Unihäiriöt, ahdistuneisuus	Tuntematon
Hermosto	Kouristukset, korea, myoklonia, uneliaisuus, heikkous, uupumus, päänsärky	Tuntematon
	Heitehuimaus ¹ , hypestesia ¹ , parestesia ¹	Hyvin yleinen
Silmät	Näön sumentuminen	Tuntematon
Sydän	Sydämen rytmihäiriöt, sydämentykytys	Tuntematon
Verisuonisto	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon
	Kylmät raajat ¹	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkiaalinen hypersekreetio, astmakohtaus astmapotilailla tai potilailla, joilla on aikaisemmin ollut astmaa, yskä	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Suun hypestesia ¹ , suun parestesia ¹ , parestesiat suun ja posken ympärillä, pahoinvointi ¹	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Ripuli, epigastralgia	Tuntematon
Maksa ja sappi	Kohonneet maksan entsyymitasot (transaminaasit)	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	Liikahikoilu ¹ , kylmä hiki ¹	Hyvin yleinen

¹ *Haittavaikutus, joka raportoitiin 30 mg tai 60 mg yksittäisen amifampridiiniannoksen vaikutusta sydämen repolarisaatioon selvitelleessä kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla.*

Yksittäisten haittareaktioiden yleisyyttä ei ole mahdollista arvioida, koska käytettävissä olevat tiedot ovat hyvin vähäiset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kokemuksia. Akuutteihin yliannoksen oireisiin kuuluvat oksentelu ja vatsakivut. Yliannostustapauksessa potilaan tulee keskeyttää hoito. Erityistä vastalääkettä ei tunneta. Tukihoitoa tulisi antaa siten kuin kliinisesti näyttää olevan tarvetta, mukaan lukien potilaan elintoimintojen seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX05.

Vaikutusmekanismi

Amifampridiini aiheuttaa jännitteen säätelien kaliumkanavien sulkeutumisen ja pidentää näin solukalvon presynaptista depolarisaatiota. Toimintapotentiaalin pidentäminen lisää kalsiumin kuljetusta hermopäätteeseen. Seurauksena on solunsisäisen kalsiumpitoisuuden nousu, joka helpottaa asetyylikoliinia sisältävien rakkuloiden eksosytoosia, mikä puolestaan tehostaa hermoimpulssien siirtymistä lihaksiin.

Se parantaa lihasvoimaa ja levossa mitatun yhdistetyn lihastoimintapotentiaalin (compound muscle action potential, CMAP) amplitudia painotetulla keskiarvoerolla 1,69 mV (95 % CI 0,60–2,77).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Amifampridiinin farmakodynaamista profiilia on tutkittu eri annoksilla. Prospektiivisessa lumekontrolloidussa satunnaistetussa tutkimuksessa, joka tehtiin 26:lle Lambert-Eatonin myasteenista oireyhtymää (LEMS) sairastavalle potilaalle, raportoitiin amifampridiinilla olevan kliinistä tehoa tavanomaisella suositellulla enimmäisannoksella 60 mg vuorokaudessa (Sanders *et al* 2000). Kahdessa lisätutkimuksessa, joissa oli yhteensä 57 LEMS-potilasta, on ilmoitettu tietoja suuremmista amifampridiiniannoksista. McEvoy *et al* 1989 raportoivat 12 LEMS-potilaan lyhytaikaisesta tutkimuksesta, jonka tiedot osoittivat, että amifampridiinin annostus aina 100 mg:aan saakka vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan oli tehokas LEMS:n autonomisten ja motoristen oireiden hoidossa. Sanders *et al* 1998 esittivät tietoja amifampridiinihoidon tehosta ja turvallisuudesta annoksilla 100 mg:aan saakka vuorokaudessa 45 LEMS-potilaalla, joita hoidettiin keskimäärin 31 kuukautta. Tästä syystä poikkeuksellisissa olosuhteissa suuremmat annokset, enintään 80 mg vuorokaudessa, voivat olla hyödyksi, kunhan niitä annettaessa turvallisuutta seurataan asianmukaisesti. On suositeltavaa suurentaa annosta 60 mg:sta vuorokaudessa 80 mg:aan vuorokaudessa 5 mg kerrallaan joka seitsemäs vuorokausi. Annoksen suurentaminen tulee lopettaa, jos havaitaan haittavaikutuksia tai EKG:n epänormaaliutta.

Yksittäistä 30 mg:n tai 60 mg:n amifampridiinifosfaattiannosta käytettiin arvioitaessa farmakokineettisesti lääkeainepitoisuutta ja sen vaikutusta sydämen repolarisaatiovaiheeseen (QTc-aikaan) terveillä vapaaehtoisilla. Arviointi suoritettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen I vaihtovuoroisessa tutkimuksessa. Arvioinnin tarkoituksena oli määrittää amifampridiinifosfaatin vaikutus EKG:hen verrattuna lumelääkkeeseen ja moksifloksasiiniin (positiivinen kontrolli) terveillä miehillä ja naisilla, jotka ovat hitaita asetyloijia (n = 52). Amifampridiinifosfaatilla ei ollut vaikutusta sydämen lyöntitiheyteen, eteis-kammiojohtumiseen eikä sydämen depolarisaatioon pulssin ja PR- ja QRS-aikojen perusteella arvioituna. Amifampridiinifosfaatin annostelu ei aiheuttanut uusia, kliinisesti merkittäviä EKG-muutoksia

yhdelläkään tutkittavista. Amifampridiinifosfaatin annostelun jälkeistä vaikutusta sydämen repolarisaatioon (QTc-aikaan) ei myöskään havaittu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu satunnaistettu vieroitustutkimus amifampridiinifosfaatin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi LEMS-potilailla suoritettiin vähintään 18-vuotiailla aikuisilla potilailla (n=26). Potilailla jatkettiin amifampridiinifosfaatin vakioannoksia ja normaalia antoväliä vähintään 7 päivän ajan ennen satunnaistamista. Tässä neljän päivän tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan amifampridiinifosfaattia (potilaan optimaalisella annoksella) tai lumelääkettä päivänä 0. Lähtötilannearvioinnit tehtiin päivänä 0. Ensisijaiset mitattavat vasteet olivat muutos lähtötilanteesta (CFB) potilaan kokonaisarvioinnissa (SGI) ja Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) -pisteet päivänä 4. Toissijainen tehokkuuden mitattava vaste oli muutos lähtötilanteesta päivänä 4 CGI-I-pisteissä, jonka hoitavat lääkärit määrittävät. Potilaiden annettiin käyttää perifeerisesti vaikuttavien koliiniesteraasin estäjien tai kortikostereoiden vakioannoksia. Potilaat, joille oli annettu äskettäin immunomodulaatiohoitoja (esim. atsatiopriinia, mykofenolaattia, siklosporiinia), rituksimabia, suonensisäistä immunoglobuliinia G ja plasmaferesia, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaiden mediaani-ikä oli 55,5 vuotta (ikäväli: 31–75 vuotta); heistä 62 % oli naisia ja 38 % miehiä.

Neljän päivän kaksoissokkotutkimuksen lopettamisvaiheen jälkeen amifampridiinifosfaatilla hoidetut potilaat säilyttivät lihasvoimansa verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin, joilla esiintyi lihasvoiman heikkenemistä. Havaittu keskimääräinen ero QMG Total- ja SGI-muutoksessa lähtötilanteen pisteistä hoitojen välillä oli -6,54 (95 % CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) ja 2,95 (95 % CI: 1,53, 4,38; p=0,0003): molemmat tilastollisesti merkitseviä amifampridiinifosfaatin eduksi. Lisäksi lääkärin päivänä 4 määrittämät CGI-I-pisteet osoittivat merkittävää parantumista amifampridiinifosfaattia edelleen käyttävissä potilaissa lumelääkkeeseen verrattuna (p=0,0020).

Ensi- ja toissijaisten tehoa mitattavien vasteiden muutosten yhteenveto lähtötilanteeseen verrattuna

Arviointi	Amifampridiini (n=13)	Lumelääke (n=13)
QMG-pisteet^a		
LS-keskiarvo ^d	0,00	6,54
LS keskim. ero (95 % CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-arvo ^d	0,0004	
SGI-pisteet^b		
LS-keskiarvo ^d	-0,64	-3,59
LS keskim. ero (95 % CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-arvo ^d	0,0003	
CGI-I-pisteet^c		
Keskiarvo (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-arvo ^e	0,0020	

^a QMG-kokonaispistealue 0–39, 13 kohdetta, 0–3 pistettä kustakin testistä. Enemmän pisteitä = pahemmat oireet.

^b SGI on 7-pisteinen asteikko, joka arvioi tutkimushoidon vaikutusten yleisvaikutelman (1 = kauhea – 7 = ilahtunut).

^c CGI-I on 7-pisteinen asteikko, joka perustuu muutoksiin oireissa, käyttäytymisessä ja toimintakyvyssä (1 = hyvin paljon parantunut – 7 = hyvin paljon huonompi).

^d QMG-kokonaispisteiden CFB mallinnettiin vasteeksi kiinteillä vaikutustermeillä hoitoa ja QMG:tä varten lähtötilanteessa.

^e p-arvo perustuu hoitoerojen Wilcoxon Rank Sum -testiin.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nielty amifampridiini imeytyy nopeasti, ja ihmisessä suurin plasman amifampridiinipitoisuus saavutetaan 0,6–1,3 tunnissa (keskiarvoja).

Ihmisessä ruoka vaikuttaa amifampridiinin imeytymisnopeuteen ja imeytyvään määrään (ks. taulukko 2). C_{max} ja AUC pienenevät ja plasman maksimipitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika pitenee, kun amifampridiinifosfaatti annettiin ruokailun yhteydessä eikä tyhjään mahaan. Ruuan kanssa annetun lääkkeen C_{max} (T_{max}) -arvon saavuttamiseen kulunut aika kaksinkertaistui verrattuna ravinnotta olleisiin. Vastaavasti C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ olivat suurempia ravinnotta olleilla verrattuna ruokailleisiin. Yleisesti ottaen ruoka hidasti ja vähensi amifampridiinin imeytymistä ja vähensi altistusta (C_{max} keskimäärin 44 % ja AUC noin 20 %) keskimääräisten geometrinen suhteiden perusteella (ravinnon kanssa/ravinnotta).

Ruokailun vaikutusta koskevassa tutkimuksessa näennäinen lopullinen puoliintumisaika plasmassa vaihteli niin, että potilaiden välillä oli 3–4-kertaisia eroja. Hyötyosuus on virtsaan erittyneen metaboloitumattoman amifampridiinin ja 3-N-asetyloituneen amifampridiinin (päämetaboliitti) määrän perusteella noin 93–100 %.

Taulukko 2: Amifampridiinin farmakokineettiset parametrit ruokailleilla ja paastonneilla tutkittavilla heidän saatuaan oraalisen kerta-annoksen amifampridiinifosfaattia

Amifampridiini 20 mg	C_{max} (ng/ml) keskiarvo (SD), vaihteluväli	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) keskiarvo (SD), vaihteluväli	T_{max} (h) keskiarvo (SD), vaihteluväli	$t_{1/2}$ (h) keskiarvo (SD), vaihteluväli
Ilman ruokaa (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
Ruokailun yht.* (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

* Runsaasti rasvaa sisältävän vakioaterian syönti

Terveitä vapaaehtoisia koskevassa tutkimuksessa NAT-entsyymien yleinen metaboliininen asetylaatiovaikutus ja NAT2-genotyyppi vaikuttivat huomattavasti systeemiseen altistukseen amifampridiinille. NAT-geenit ovat hyvin polymorfisia ja johtavat fenotyyppihin, joiden asetylointinopeus vaihtelee hitaasta nopeaan. Tutkittaessa terveitä vapaaehtoisia nopeiksi asetyloijiksi määriteltiin ne, joiden kofeiini-metaboliittisuhde oli > 0,3, ja hitaiksi asetyloijiksi ne, joiden kofeiini-metaboliittisuhde oli < 0,2. Amifampridiinialtistus oli merkitsevästi suurempi hitailla kuin nopeilla asetyloijilla. Nopeiden ja hitaiden asetyloijien välillä havaittiin kaikkensuuruisia annoksia käytettäessä tilastollisesti merkitseviä eroja amifampridiinin farmakokineettisissä parametreissa, joita olivat C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ ja näennäinen puhdistuma. Tässä tutkimuksessa hitaat asetyloijat kokivat enemmän haittavaikutuksia kuin nopeat asetyloijat. Tämän tutkimuksen turvallisuusprofiili on yhdenmukainen niiden haittavaikutusten kanssa, joita on havaittu amifampridiinilla hoidetuilla potilailla.

Taulukko 3: Amifampridiinin farmakokineettisten parametrien keskiarvot terveiden tutkittavien (hitaiden ja nopeiden asetyloijien) saatua oraalisen kerta-annoksena 5–30 mg

Amifampridiini- annos (mg)	5		10		20		30	
Tutkittavat (N)	6	6	6	6	6	6	6	6

Amifampridiini- annos (mg)	5		10		20		30	
Asetyloijan fenotyyppi	Nopea	Hidas	Nopea	Hidas	Nopea	Hidas	Nopea	Hidas
Amifampridiinin farmakokineettisten parametrien keskiarvot								
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (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

Kun näille 12 tutkittavalle annettiin neljä suurenevaa annosta, nopeiden asetyloijien kofeiinin asetylaatiosuhde oli keskimäärin 0,408, hitaiden 0,172.

Jakautuminen

Amifampridiinin jakautumista tutkittiin rotalla. Radioaktiivisesti merkityn [¹⁴C] amifampridiinin oraalisen annon jälkeen radioaktiivinen aine imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja jakautuu laajalti joka puolelle elimistöä. Pitoisuus kudoksissa on yleensä samaa luokkaa tai suurempi kuin plasmassa ja suurin eritykseen osallistuvissa elimissä (maksat, munuaiset ja maha-suolikanava) ja joissain kudoksissa, joissa on rauhas toimintaa (kyynel-, sylki-, lima-, ja kilpirauhanen sekä aivolisäke).

Biotransformaatio

Ihmisille tehtyjen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten perusteella amifampridiinin metaboloitua syntyy vain yhtä 3-N-asetyloitunutta päämetaboliittia.

Eliminaatio

Ihmisessä 93,2–100 % amifampridiinistä erittyy 24 tunnin kuluessa annosta virtsaan joko amifampridiinina (19 %) tai sen 3-N-asetyloituneena metaboliittina (74,0–81,7 %). Amifampridiinin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on noin 2,5 tuntia ja 3-N-asetyloituneen metaboliitin 4 tuntia.

Amifampridiinin kokonaispuhdistuma johtuu etupäässä N-asetyloinnin metaboliitista, ja asetyloijan fenotyypillä on munuaistoimintaa suurempi vaikutus amifampridiinin metaboloitumiseen ja eliminaatioon (ks. taulukko 4).

Munuaisten vajaatoiminta

Amifampridiinialtistus oli yleisesti suurempi munuaisten toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. NAT2-fenotyypillä oli kuitenkin munuaistoimintaa suurempi vaikutus amifampridiinialtistukseen (ks. taulukko 4). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amifampridiinialtistuksen AUC_{0-∞} oli enintään kaksinkertainen hitailla asetyloijilla ja enintään kolminkertainen nopeilla asetyloijilla verrattuna normaaliin munuaistoimintaan. Munuaistoiminnan vaikutus C_{max}-altistukseen oli marginaalinen asetyloinnin tilasta riippumatta.

Sen sijaan munuaisten toimintahäiriöllä oli suurempi vaikutus 3-N-asetyylimetaboliitin altistustasoihin verrattuna amifampridiinin vastaaviin arvoihin. Munuaisten toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla 3-N-asetyylimetaboliittialtistuksen AUC_{0-∞} oli enintään 6,8-kertainen hitailla asetyloijilla ja enintään nelinkertainen nopeilla asetyloijilla verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaistoiminta. Munuaistoiminnan vaikutus C_{max}-altistukseen oli marginaalinen asetyloinnin tilasta riippumatta. Vaikka tämä metaboliitti on inaktiivinen kaliumkanavissa, kertymisen aiheuttamia ”off-target”-vaikutuksia ei tunneta.

Taulukko 4: Amifampridiinin farmakokineettisten parametrien keskiarvot normaaliin ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien tutkittavien (hitaiden ja nopeiden asetyloijien) saatua oraalisenä kerta-annoksena 10 mg

Munuais-toiminta	Normaali		Lievä vajaatoiminta		Kohtalainen vajaatoiminta		Vaikea vajaatoiminta	
	Potilaita (N)	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 -fenotyyppi	Nopea	Hidas	Nopea	Hidas	Nopea	Hidas	Nopea	Hidas
Amifampridiinin farmakokineettisten parametrien keskiarvot								
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C _{max} (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T _{max} (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
Amifampridiinin 3-N-asetyylin farmakokineettisten parametrien keskiarvot								
AUC _{0-∞} (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

Maksan vajaatoiminta

Amifampridiinin farmakokineettisistä vaikutuksista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole saatavana tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Tietoja amifampridiinin farmakokinetiikasta lapsipotilaissa ei ole saatavilla (ks. kohta 4.2).

Iän vaikutusta amifampridiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia hengityselimiin (suurin tutkittu annos 10 mg/kg) eikä keskushermostoon (suurin tutkittu annos 40 mg/kg).

Toistetun altistuksen toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla havaittiin vaikutuksia keskus- ja autonomiseen hermostoon, maksan ja munuaisten painon lisääntymistä sekä vaikutuksia sydämeen (toisen asteen atrioventrikulaarinen katkos). Eläinkokeissa ei saavutettu ihmisen altistuksen turvallisuusmarginaaleja, mikä johtui käytettyjen eläinmallien herkkyydestä.

Kaksi vuotta kestäneessä rottien karsinogeenisuustutkimuksessa amifampridiini aiheutti rotilla vähäisen mutta tilastollisesti merkitsevän annokseen liittyvän kasvun neurinoomien esiintymistiheydessä kummallakin sukupuolella sekä kohdun limakalvon karsinoomien esiintymistiheydessä naarilla. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Amifampridiini ei ollut genotoksinen tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä, mutta täydellisten karsinogeenisuustutkimusten tuloksia ei ole saatavilla.

Amifampridiinin lisääntymis- ja kehitystoksisuutta arvioivia eläinkokeita suoritettiin rotilla ja kaneilla annoksilla, jotka olivat suurimmillaan 75 mg/kg/vrk. Amifampridiinilla ei ollut haitallista vaikutusta uros- tai naaraspuolisten rottien hedelmällisyyteen annettuna annoksina, jotka olivat suurimmillaan 75 mg/kg/vrk. Altistettujen eläinten poikueiden kehitykseen tai hedelmällisyyteen ei myöskään havaittu kohdistuvan haitallisia vaikutuksia. Rotilla suoritettussa peri- / postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa havaittiin annosriippuvaisesti suureneva kantavien kuolleita poikasia synnyttävien naaraiden osuus (16,7 %–20 %), kun annosten suuruus oli 22,5 mg/kg/vrk ja 75 mg/kg/vrk (1,1 ja 2,7 kertaa 80 mg suuruinen ihmisen vuorokausiannos C_{max} -arvoon perustuen). Vastaavassa kaneilla suoritettussa tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu alkion tai sikiön elinkelpoisuuteen kohdistuvia vaikutuksia, kun arvioinnit tehtiin juuri ennen syntymää annoksilla, jotka olivat suurimmillaan 57 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Kalsiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Perforoitu yksittäispakattu lämpömuovattu läpipainopakkaus (lämpömuovattu alumiini-PVC/PVDC -laminaattilevy), jossa on 10 tablettia.

Yhdessä laatikossa on 100 tablettia: 10 levyä, joista jokaisessa on 10 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/601/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. joulukuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. elokuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvanhaltijan on toimitettava vuosittain valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevat uudet päivitetty tiedot valmisteen käytöstä potilailla, joilla on Lambert–Eatonin (myasteeninen) oireyhtymä (LEMS).	Vuosittain määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) toimittamisen yhteydessä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FIRDAPSE 10 mg tabletti
amifampridiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää amifampridiinifosfaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa amifampridiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/601/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

FIRDAPSE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Perforoitu yksittäispakattu lämpömuovattu läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FIRDAPSE 10 mg **tabletit**
amifampridiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SERB S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

FIRDAPSE 10 mg tabletti

amifampridiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä FIRDAPSE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FIRDAPSEa
3. Miten FIRDAPSEa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. FIRDAPSEn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä FIRDAPSE on ja mihin sitä käytetään

FIRDAPSEa käytetään aikuisille Lambert-Eatonin myasteeninen oireyhtymä -nimisen hermo- ja lihassairauden (LEMS) oireiden hoitoon. Tämä sairaus on häiriö, joka vaikuttaa hermoimpulssien siirtymiseen lihaksiin aiheuttaen lihasten heikkoutta. Siihen voi liittyä tiettyntyyppisiä kasvaimia (LEMSin paraneoplastinen muoto) tai siinä ei ole kasvaimia (LEMSin ei-paraneoplastinen muoto).

Potilailla, joilla on tämä sairaus, hermoimpulsseja lihaksiin siirtävää asetyylikoliini-nimistä kemiallista ainetta ei vapaudu normaalisti, eikä lihas vastaanota osaa hermon signaaleista tai mitään niistä.

FIRDAPSE vaikuttaa lisäämällä asetyylikoliinin vapautumista ja auttaa lihasta vastaanottamaan hermon signaaleja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FIRDAPSEa

Älä ota FIRDAPSEa

jos olet allerginen amifampridiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

jos sinulla on astma, joka ei ole hoitotasapainossa

jos sinulla on epilepsia

yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat muuttaa sydämesi sähköistä toimintaa (QT-ajan pidentymistä – se havaitaan sydänsähkökäyrässä), kuten

sultopridi (reseptilääke, jota käytetään eräiden käyttäytymishäiriöiden hoitoon aikuisilla),

rytmihäiriölääke (esim. disopyramidi)

ruuansulatuslääkkeet (esimerkiksi sisapridi, domperidoni)

infektio- ja antibiootit (esimerkiksi rifampisiini) ja sienilääkkeet (esimerkiksi ketokonatsoli)

yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden hoitavan annoksen ja turvallisen enimmäisannoksen ero on pieni

jos sinulla on synnynnäisiä sydänongelmia (synnynnäinen QT-oireyhtymä).

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat FIRDAPSEa.

Kerro lääkärille, jos sinulla on
astma
ollut kouristuskohtauksia
munuaisvaivoja
maksavaivoja.

Lääkäri seuraa huolellisesti, miten FIRDAPSE vaikuttaa sinuun, ja hän saattaa joutua muuttamaan käyttämiäsi lääkkeiden annostusta. Lääkäri seuraa myös sydäntäsi hoidon alussa sekä joka vuosi sen jälkeen.

Jos sinulla on LEMS mutta ei syöpää, lääkäri arvioi perusteellisesti ennen hoidon aloittamista FIRDAPSEn mahdollisen syöpäriskin.

Kerro jokaiselle sinua hoitavalle lääkärille, että käytät FIRDAPSEa.

Lopeta hoito ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on

kouristuskohtauksia
astma.

Muut lääkevalmisteet ja FIRDAPSE

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutus FIRDAPSEn kanssa, kun niitä otetaan samanaikaisesti. Seuraavia lääkkeitä ei saa yhdistää FIRDAPSEn kanssa:

Sellaiset lääkkeet, jotka saattavat muuttaa sydämesi sähköistä toimintaa (QT-ajan pidentyminen – se havaitaan sydänsähkökäyrässä), esim. sultopridi, disopyramidi, sisapridi, domperidoni, rifampisiini ja ketokonatsoli (ks. ”Älä ota FIRDAPSEa”)

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä tai suunnittelet niiden käytön aloittamista:

malaria-lääkkeet (esimerkiksi halofantriini ja meflokiini)

tramadoli (kipulääke)

masennuslääkkeet – trisykliset masennuslääkkeet (esimerkiksi klomipramiini ja amoksapiini),

selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (esimerkiksi sitalopraami ja dapoksetiini) ja epätyypilliset

masennuslääkkeet (esimerkiksi bupropioni)

lääkkeet mielenterveysongelmiin (esimerkiksi haloperidoli, karbamatsepiini, klooripromatsiini ja klotsapiini)

Parkinsonin taudin lääkkeet – antikolinergit (esimerkiksi triheksyyllifenidyyli ja mesylaatti), MAO-B:

estäjät (esimerkiksi selegiliini ja deprenyyli), COMT:n estäjät (esimerkiksi entakaponi)

allergialääkkeet – antihistamiinit (esimerkiksi terfenadiini, astemitsoli ja simetidiini)

lihasrelaksantit – (esimerkiksi mivakuuri, piperkuuri ja suksametoni)

rauhoittavat aineet (esimerkiksi barbituraatit).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

FIRDAPSEa ei pidä käyttää, jos olet raskaana. Sinun tulee käyttää tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoidon aikana. Jos havaitset hoidon aikana olevasi raskaana, kerro välittömästi lääkärille.

Ei tiedetä, erittykö FIRDAPSE ihmisen rintamaitoon. Sinun ja lääkärisi tulee keskustella imetyksenaikaisen FIRDAPSE-hoidon jatkamisen hyödyistä ja haitoista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta, kohtauksia (kouristuksia) ja näön sumentumista, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on tällaisia haittavaikutuksia.

3. Miten FIRDAPSEa otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri on määrännyt oireittesi voimakkuuden ja tiettyjen perintötekijöiden perusteella annoksen, joka sinun tulisi ottaa. Tämä annos soveltuu vain sinulle.

Aloitussannos on 5 mg amifampridiinia (puoli tablettia) kolme kertaa vuorokaudessa (toisin sanoen 15 mg vuorokaudessa). Lääkäri voi lisätä tätä annosta hitaasti ensin 5 mg:ksi (puoli tablettia) neljä kertaa vuorokaudessa (toisin sanoen 20 mg:aan vuorokaudessa). Sitten lääkäri voi jatkaa kokonaisvuorokausiannoksesi lisäämistä 5 mg:lla (puoli tablettia) vuorokaudessa joka neljäs tai viides vuorokausi.

Suosittelunimittämissä annos on 60 mg vuorokaudessa (vuorokaudessa yhteensä kuusi tablettia määrävällein). Yli 20 mg:n vuorokausiannokset tulee jakaa 2–4 erilliseksi annokseksi. Yksittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa (kaksi tablettia).

Tabletissa on jakourre sen puolittamiseksi. Tabletti tulee niellä veden kanssa, ja se tulee ottaa ruuan kanssa.

Potilaat, joilla on maksa- tai munuaisvaivoja:

FIRDAPSEn käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksa- tai munuaisvaivoja. FIRDAPSEn 5 mg:n aloitusannosta (puolikas tabletti) kerran päivässä suositellaan potilaille, joilla on kohtalaisia tai vakavia maksa- tai munuaisvaivoja. Potilaille, joilla on lieviä maksa- tai munuaisvaivoja, suositellaan FIRDAPSEn aloitusannokseksi 10 mg:aa (5 mg kahdesti vuorokaudessa). Näille potilaille annosta suurennetaan hitaammin kuin potilaille, joilla ei ole maksa- tai munuaisvaivoja, eli 5 mg kerrallaan joka seitsemäs vuorokausi. Jos esiintyy haittavaikutuksia, ota yhteys lääkäriin, koska saatat joutua lopettamaan annoksen suurentamisen.

Jos otat enemmän FIRDAPSEa kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän FIRDAPSEa kuin sinun pitäisi, sinulla voi esiintyä oksentelua tai vatsakipuja. Jos sinulla on joitakin näistä oireista, sinun tulee välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa FIRDAPSEa

Jos unohdat ottaa FIRDAPSEa, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen, vaan jatka hoitoa lääkärin määräyksen mukaan.

Jos lopetat FIRDAPSEn käytön

Jos hoito lopetetaan, sinulla voi olla oireita, kuten väsymystä, refleksien hitautta ja ummetusta. Älä lopeta hoitoa neuvottelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta hoito ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on

kouristuskohtauksia

astma.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa useampaan kuin 1 henkilöön 10:stä, ovat

kihelmöinti ja puutumisen suun ympärillä ja raajoissa (jaloissa ja käsissä)

alentunut tuntoaisti tai aistimus

pahoinvointi

huimaus

lisääntynyt hikoilu, kylmä hiki.

Yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa korkeintaan 1 henkilöön 10:stä, ovat

vatsakipu

kylmät kädet ja jalat.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Useimpien haittavaikutusten voimakkuus ja esiintyminen riippuvat ottamasi annoksen suuruudesta.

Myös seuraavista haittavaikutuksista on ilmoitettu (niiden esiintymistiheyttä ei tunneta, koska käytettävissä oleva tieto ei riitä sen arviointiin):

Raynaud'n oireyhtymä (sormiin ja varpaisiin kohdistuva verenkiertohäiriö)

ripuli

kouristuskohtaukset

yskä, liiallinen tai sitkeä lima hengitysteissä, astmakohtaus astmapotilailla tai potilailla, joilla on aikaisemmin ollut astma

näön sumentuminen

sydämen rytmihäiriöt, nopea tai epäsäännöllinen sydämenlyönti (sydämentykytys),

heikkous, väsymys, päänsärky

ahdistuneisuus, unihäiriöt, uneliaisuus

tanssitauti (pakkoliikkeinä ilmenevä häiriö, korea), myoklonia (lihasten kouristus tai nykiminen)

verikokeissa todettava eräiden maksan entsyymien (transaminaasien) arvojen kohoaminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. FIRDAPSEn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim. / EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä FIRDAPSE sisältää

Vaikuttava aine on amifampridiini. Jokainen tabletti sisältää amifampridiinifosfaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa amifampridiinia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi ja kalsiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Valkoinen, pyöreä tabletti, toiselta puolelta litteä ja toiselta puolelta uurrettu.

Tabletti voidaan puolittaa.

Perforoitu yksittäispakattu lämpömuovattu läpipainopakkaus (lämpömuovattu alumiini-PVC/PVDC-laminaattilevy), jossa on 10 tablettia.

Yhdessä laatikossa on 100 tablettia: 10 levyä, joista jokaisessa on 10 tablettia.

Myyntiluvan haltija

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Valmistajat

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Saksa

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu>.