

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

FIRDAPSE 10 mg töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur amífampridínfosfat sem samsvarar 10 mg af amífampridíni. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít, kringlótt tafla, flöt öðrum megin með deiliskoru hinum megin. Töflunum má skipta í jafna helminga.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Einkenameðferð við Lambert-Eaton vöðvaslensheilkenni (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferðina undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

#### Skammtar

Deila skal skammtinum af FIRDAPSE niður í þrjár eða fjórar lyfjagjafir á dag. Ráðlagður upphafsskammtur er 15 mg af amífampridíni á dag, sem auka má í 5 mg þrepum á fjögurra til fimm daga fresti í að hámarki 60 mg á dag. Stakur skammtur má aldrei vera hærri en 20 mg.

Taka ber töflurnar með mat. Sjá kafla 5.2 til að fá frekari upplýsingar um aðgengi amífampridíns með mat og á fastandi maga.

Ef meðferð er hætt

Sjúklingar geta fundið fyrir sumum einkennum LEMS-sjúkdóms.

#### *Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Gæta skal varúðar þegar FIRDAPSE er notað fyrir sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Mælt er með að nota 5 mg upphafsskammt af amífampridíni (hálf tafla) einu sinni á dag fyrir sjúklinga með miðlungi eða alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Fyrir sjúklinga með vægt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er mælt með 10 mg upphafsskammti af amífampridíni á dag (5 mg tvisvar á dag). Hækka skal skammtinn hægar hjá þessum sjúklingum en þeim sem ekki eru með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi með því að auka hann í 5 mg þrepum á sjö daga fresti. Ef vart verður við aukaverkun skal ekki hækka skammtinn frekar (sjá kafla 4.4 og 5.2).

## *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun FIRDAPSE hjá börnum á aldrinum 0 til 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Eingöngu til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Flogaveiki.

Astmi sem ekki hefur svarað meðferð nægilega vel.

Samtímis notkun með súltópríði (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Samtímis notkun með lyfjum með þröngt meðferðarskammtabil (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun með lyfjum sem vitað er að geti valdið QTc-lengingu.

Notkun fyrir sjúklinga með meðfædd QT-heilkenni (sjá kafla 4.4).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf amífampridíns voru metin í 1. stigs rannsókn með gjöf á stökum skammti til sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Með hliðsjón af hættu á umtalsverðri aukningu á útsetningu fyrir lyfinu er nauðsynlegt að fylgjast náið með sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hækka ber skammtinn af amífampridíni hægar hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi en hjá þeim sem eru með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi. Ekki skal hækka skammtinn frekar ef vart verður við aukaverkun (sjá kafla 4.2).

#### Flogaköst

Útsetning fyrir amífampridíni hefur í för með sér aukna hættu á krampaköstum. Hættan á krampaköstum er skammtaháð og meiri hjá sjúklingum með áhættuþætti sem lækka krampaþröskuldinn; þar með er einnig átt við notkun samtímis öðrum lyfjum sem vitað er að lækki krampaþröskuldinn (sjá kafla 4.5). Ef vart verður við krampakast skal hætta meðferð.

#### Hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum

Í 2 ára krabbameinsrannsókn á mataræði, sáust góðkynja og illkynja taugaslíðursæxli hjá rottum sem fengu meðferð með amífampridíni (sjá kafla 5.3). Amífampridín var ekki krabbameinsvaldandi í stöðluðum samstæðuprófum *in vitro* og *in vivo*. Fylgnin á milli notkunar amífampridíns og þróunar á æxlum hjá mönnum er ekki þekkt sem stendur.

Flest taugaslíðursæxli eru góðkynja og einkennalaus. Þau geta verið til staðar víða. Þess vegna getur klínísk birtingarmynd verið breytileg. Til greina kemur að gera greiningu á taugaslíðursæxli hjá sjúklingum sem sýna einkenni svo sem aumt þykkildi við þreifingu eða einkenni svipuð klemmdri taug. Taugaslíðursæxli eru venjulega hægvoxta og geta verið til staðar mánuðum og árum saman án einkenna. Endurskoða skal ávinninginn af því að halda áfram að nota amífampridín hjá þeim sjúklingum sem þróa með sér taugaslíðursæxli.

Nota skal amífampridín af varkárni hjá sjúklingum með aukna áhættu á taugaslíðursæxlum, svo sem sjúklingum með sjúkrasögu um slík æxli, taugatrefjaæxlagar af gerð 2 eða taugaslíðursæxli.

#### Áhrif á hjarta

Hafa ber eftirlit með sjúklingnum, bæði klínískt og með hjartarafriti, við upphaf meðferðar og árlega upp frá því. Ef vart verður við einkenni sem benda til hjartsláttartruflana skal tafarlaust taka hjartarafrit.

#### Samhliðasjúkdómar

Brýna ber fyrir sjúklingum að láta alla lækna sem þeir leita til vita að þeir taki þetta lyf, þar sem nauðsynlegt kann að vera að fylgjast náið með samhliða sjúkdómum, einkum astma.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Lyfjahvarfamilliverkanir

##### *Lyf sem hverfa brott með umbrotum eða virkri seytingu*

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif amífampridíns á umbrot eða virka seytingu annarra lyfja. Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lyfjum sem hverfa brott með umbrotum eða virkri seytingu. Mælt er með að hafa eftirlit með sjúklingnum þegar þess er kostur. Skammturinn af því lyfi sem gefið er samtímis skal aðlagður ef nauðsyn þykir. Ekki má nota lyfið samtímis lyfjum með þröngt meðferðarskammtabil (sjá kafla 4.3).

##### *Lyf sem hafa öflug hamlandi áhrif á ensím sem sjá um umbrot lyfja (sjá kafla 5.2)*

Öflugir cytókróm P450 (CYP450) ensímhemlar, t.d. címetidín og ketókónazól, eru ekki líklegir til að hamla umbrotum amífampridíns, sem gerast fyrir tilstilli N-acetyltransferasa ensíma (NAT) úr mönnum, og leiða þannig til aukinnar útsetningar fyrir amífampridíni. Niðurstöður úr CYP450 hömlunarrannsókn *in vitro* benda til þess að amífampridín sé ólíklegt til að eiga þátt í umbrotatengdum klínískum milliverkunum við lyf sem gefin eru samtímis vegna hamlandi áhrifa á umbrot sem gerast fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Samt sem áður skal fylgjast náið með hvort vart verði við aukaverkanir hjá sjúklingum þegar hafin er meðferð með öflugum ensímhemli eða nýrnaflutningshemli. Ef meðferð með öflugum hemli er hætt skal fylgjast með verkun hjá sjúklingnum þar sem nauðsynlegt kann að vera að hækka skammtinn af amífampridíni.

##### *Lyf sem hafa öflug örvandi áhrif á ensím sem sjá um umbrot lyfja (sjá kafla 5.2)*

Niðurstöður úr rannsóknum *in vitro* benda til þess að litlar líkur séu á lyfjamilliverkunum vegna örvandi áhrifa á ensímin CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 af völdum amífampridíns.

#### Lyfhrifamilliverkanir

Með hliðsjón af lyfhrifum amífampridíns má ekki nota lyfið samtímis súltópríði né önnur lyf sem vitað er að lengja QT-bil (t.d. dísópyramíð, cispríð, dómparídon, rífampisín og ketókónasól) þar sem sú samsetning gæti aukið hættuna á sleglahraðslætti, einkum af TdP-gerð (*Torsade de Pointes*) (sjá kafla 4.3 og 5.1).

#### Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

##### *Lyf sem þekkt eru fyrir að lækka krampaþröskuld*

Samtímis notkun amífampridíns og lyfja sem þekkt eru fyrir að lækka krampaþröskuld gæti aukið hættuna á krampaköstum. Íhuga skal málið vandlega áður en tekin er ákvörðun um að gefa krampaþröskuldslækkandi lyf samtímis í ljósi þess hve alvarlegar hættur það getur haft í för með sér. Meðal þessara lyfja eru flest þunglyndislyf (þríhringlaga þunglyndislyf, sérhæfðir serótónínupptökuhemlar), sefandi lyf (fenótíazín og bútýrófenón), meflókvín, búprópíón og tramadol (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### Samsetningar sem þarfnast íhugunar

#### *Atrópínvirk lyf*

Samtímis notkun amífampridíns og atrópínvirkra lyfja getur dregið úr áhrifum beggja virku efnanna og þarfnast því íhugunar. Meðal atrópínvirkra lyfja eru þríhringlaga þunglyndislyf, flest atrópínvirk H1-andhistamín, andkólínvirk lyf, Parkinsonlyf, atrópínvirk krampalyf, dísópyramíd, sefandi fenótíazínlyf og klózapín.

#### *Kólínvirk lyf*

Samtímis notkun amífampridíns og kólínvirkra lyfja (t.d. beinir eða óbeinir kólínestarasahemlar) getur aukið verkun beggja lyfja og þarfnast því íhugunar.

#### *Vöðvaslakandi lyf án afskautunar*

Samtímis notkun amífampridíns og lyfja sem hafa vöðvaslakandi áhrif án afskautunar (t.d. mívakúríum, píperkúríum) getur minnkað verkun beggja lyfja og þarfnast því íhugunar.

#### *Vöðvaslakandi lyf með afskautun*

Samtímis notkun amífampridíns og lyfja sem hafa vöðvaslakandi áhrif með afskautun (t.d. súxametóníum) getur minnkað verkun beggja lyfja og þarfnast því íhugunar.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Ekki má nota FIRDAPSE á meðgöngu. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan FIRDAPSE meðferð stendur. Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi klínískar upplýsingar um notkun amífampridíns á meðgöngu. Amífampridín hefur ekki haft nein sýnileg áhrif á lífslíkur eða þroska fósturs eða fósturvísa í kanínum. Þeim rottuafkvæmum sem fæddust andvana fjölgaði hinsvegar ásjáanlega. (sjá kafla 5.3).

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort amífampridín skilist út í brjóstamjólk. Þær upplýsingar sem liggja fyrir eftir rannsóknir á dýrum sýna að amífampridín sé til staðar í brjóstamjólk mjólkandi kvendýra. Rannsóknir á spenagjöf til nýfæddra dýra sýna engar neikvæðar aukaverkanir eftir inntöku amífampridíns. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með FIRDAPSE.

#### Frjósemi

Óklínískar öryggisupplýsingar um áhrif amífampridíns á æxlun liggja fyrir. Engin skerðing á frjósemi hefur komið fram í óklínískum rannsóknum á amífampridíni. (sjá kafla 5.3.)

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Vegna aukaverkana á borð við svefndruna, sundl, flog og óskýra sjón gæti amífampridín haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir samkvæmt tilkynningum eru truflanir á snertiskyni (t.d. dofi eða náladofi í útlimum og umhverfis munn) og meltingartruflanir (t.d. uppmagálsverkir, niðurgangur, ógleði og magaverkur). Alvarleikastig og tíðni flestra aukaverkana eru skammtaháð.

Í töflu 1 hér á eftir eru taldar upp aukaverkanir amífampridíns sem tilkynnt var um.

## Tafla sem sýnir aukaverkanir

Tíðni er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni var metin út frá klínískri rannsókn þar sem lagt var mat á áhrif amífampridíns á endurskautun hjarta við gjöf staks 30 mg eða 60 mg skammts hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá með FIRDAPSE**

MedDRA Líffæraflokkur	MedDRA Staðlað heiti	Tíðni
Geðræn vandamál	Svefntruflanir, kvíði	Ekki þekkt
Taugakerfi	Krampaköst, skrykkjóttar hreyfingar, vöðvakippir, svefnhöfgi, þröttleysi, þreyta, höfuðverkur Sundl <sup>1</sup> , snertiskynsminnkun <sup>1</sup> , náladofi <sup>1</sup>	Ekki þekkt Mjög algengar
Augu	Þokusýn	Ekki þekkt
Hjarta	Óreglulegur hjartsláttur, sláttarónot	Ekki þekkt
Æðar	Raynauds-heilkenni Útlimakuldi <sup>1</sup>	Ekki þekkt Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Berkjuofseyting, astmaköst hjá astmasjúklingum eða sjúklingum með sögu um astma, hósti	Ekki þekkt
Meltingarfæri	Snertiskynsminnkun í munni <sup>1</sup> , náladofi í munni <sup>1</sup> , náladofi í úttaugum og kringum munn (peribuccal paraesthesia), ógleði <sup>1</sup> Kviðverkir Niðurgangur, uppmagálsverkur	Mjög algengar Algengar Ekki þekkt
Lifur og gall	Hækkuð gildi lifrarensíma (transamínasar)	Ekki þekkt
Húð og undirhúð	Ofsvitnun <sup>1</sup> , kaldur sviti <sup>1</sup>	Mjög algengar

<sup>1</sup> Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískri rannsókn til að meta áhrif amífampridíns á endurskautun í hjarta við staka skammtastærð upp á 30 mg eða 60 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## 4.9 Ofskömmun

Lítill reynsla hefur fengist af ofskömmun. Einkenni bráðrar ofskömmunar eru m.a. uppköst og magaverkur. Ef ofskömmun hendir skal sjúklingur hætta meðferðinni. Ekkert sérstakt mótlyf er þekkt. Veita ber stuðningsmeðferð eftir því sem klínískt tilefni er til, þ.m.t. að fylgjast náið með lífsmörkum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX05.

### Verkunarháttur

Amífampridín blokkar spennuháð kalíumgöng og framlengir þannig afskautun frumuhimnu framan taugamóta. Framlenging á boðspennunni eykur flutning á kalsíum inn í taugarendann. Sú aukning sem af þessu hlýst á kalsíumþéttni inni í frumunni greiðir fyrir útfrymingu blöðrunga sem innihalda acetýlkólín og við það aukast boðskipti frá taugum til vöðva.

Við þetta batnar vöðvastyrkur og sveifluvídd á samsettri vöðvaboðspennu í hvíld (CMAP – compound muscle action potential) þannig að veginn meðalmismunur er í heild 1,69 mV (95% öryggisbil 0,60 til 2,77).

### Lyfhrif

Lyfhrifamynstur amífampridíns hefur verið rannsakað fyrir ýmsa skammta. Í framsýnni og slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu á 26 sjúklingum með Lambert-Eaton heilkenni var greint frá að notkun hefðbundins hámarksskammts af amífampridíni á dag, þ.e. 60 mg/dag, gæfi klíníska verkun (Sanders et al 2000). Úr tveimur frekari rannsóknum á alls 57 sjúklingum með Lambert-Eaton heilkenni fengust upplýsingar um notkun hærri skammta af amífampridíni. McEvoy et al 1989 greindu frá upplýsingum úr skammtímarannsókn á 12 sjúklingum með Lambert-Eaton heilkenni. Þar kom í ljós að allt að 100 mg skammtar á dag af amífampridíni í 3 daga verkuðu vel við þeim einkennum sem tengjast ósjálfráða taugakerfinu og hreyfitaugum í Lambert-Eaton heilkenni. Sanders et al 1998 birtu upplýsingar um verkun og öryggi meðferðar með amífampridíni í skömmtum allt upp í 100 mg/dag hjá 45 sjúklingum með Lambert-Eaton heilkenni sem meðhöndlaðir voru að meðaltali í 31 mánuð. Í undantekningartilvikum gæti því verið gagnlegt að gefa hærri skammta, upp í að hámarki 80 mg/dag, ef samhliða er sinnt viðeigandi öryggiseftirliti. Mælt er með að skammturinn sé hækkaður úr 60 mg/dag í 80 mg/dag í 5 mg þrepum á 7 daga fresti. Ekki skal hækka skammtinn frekar ef vart verður við aukaverkun eða frávik á hjartarafriti.

Áhrif staks skammts af 30 mg eða 60 mg af amífampridínfosfati voru notuð til að meta lyfjavarfa – QTc tengsl á milli þéttni amífampridíns og útsetningar gegn endurskautun í hjarta hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þetta mat var framkvæmt með 1. stígs, tvíblindri, slembiraðaðri, víxlrannsókn til að meta áhrif amífampridínfosfats á hjartarafrit við þessar skammtastærðir samanborið við lyfleysu og moxifloxacín (jákvætt viðmið) hjá heilbrigðum karlmönnum og konum sem asetýlera hægt við efnaskipti (n=52). Engin áhrif komu fram af völdum amífampridínfosfats á hraða hjartsláttar, gáttasleglaleiðni (atrioventricular conduction) eða endurskautun í hjarta eins og hún er mæld með hraða hjartsláttar og millibil á milli PR og QRS. Engir þátttakendur þróuðu með sér klínískt marktækar vefjafræðilegar breytingar í hjartarafriti eftir lyfjagjöf með amífampridínfosfati. Engin áhrif komu fram af amífampridínfosfati á endurskautun í hjarta eins og slíkt er metið með því að nota QTc bil.

### Klínísk verkun og öryggi

Tvíblind slembiröðuð fráhrvarfsrannsókn með samanburði við lyfleysu var gerð á fullorðnum einstaklingum, 18 ára eða eldri (n=26), til að meta virkni og öryggi amífampridínfosfats hjá sjúklingum með Lambert-Eaton vöðvaslensheilkenni. Sjúklingarnir fengu stöðugan skammt af amífampridínfosfati með reglulegri tíðni í að minnsta kosti 7 daga fyrir slembiröðun. Í þessari fjögurra daga rannsókn var sjúklingum slembiraðað (1:1) og fengu annað hvort amífampridínfosfat (meðferðarskammt sjúklings) eða lyfleysu frá degi 0. Grunnildi fengust á degi 0. Helstu endapunktum var breytt frá grunnildi (CFB) í mat sjúklings (SGI) og meginlegt vöðvaslensfár (QMG) á degi 4. Næsti virkniendapunktur var breytingin frá grunnildi á degi 4 í CGI-I mati, sem var framkvæmt af læknum sem höfðu umsjón með meðferðinni. Sjúklingar máttu nota stöðuga skammta af útlægt verkandi kólnesterasahemlum eða barksterum. Sjúklingar sem höfðu nýlega gengist undir ónæmisbælandi meðferðir (t.d. Azathíoprín, mýkófenólat, sýklósporín), rituximab, ónæmisglóbúlín G í bláæð og blóðvökvatöku, voru útilokaðir frá rannsókninni. Miðgildi aldurs sjúklinganna var 55,5 ár (svið: 31 til 75 ára) og 62% voru konur og 38% voru karlar.

Eftir að 4ja daga tvíblindu meðferðinni var hætt, hélst vöðvastyrkur við hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með amifampridínfosfati, miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu, sem sýndu minnkandi vöðvastyrk. Meðaltalsmismunur í heildargildi QMG og SGI breyting frá grunnildi á milli meðferða voru -6,54 (95% CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) og 2,95 (95% CI: 1,53, 4,38; p=0,0003) í þeirri röð, bæði sýna tölfræðilega marktækan mun í þágu amifampridínfosfats. Að auki sýndu CGI-I gildi á degi 4, mæld af læknum, marktækan bata hjá sjúklingum sem fengu áfram amifampridínfosfat, miðað við lyfleysu (p=0,0020).

*Samantekt yfir breytingar á fyrstu og öðrum virkniendapunktum frá grunnildi*

Mat	Amifampridín (n=13)	Lyfleysa (n=13)
<b>QMG gildi<sup>a</sup></b>		
LS meðalgildi <sup>d</sup>	0,00	6,54
LS meðalmismunur (95% CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-gildi <sup>d</sup>	0,0004	
<b>SGI gildi<sup>b</sup></b>		
LS meðalgildi <sup>d</sup>	-0,64	-3,59
LS meðalmismunur (95% CI)	2,95 (1,53 4,38)	
p-gildi <sup>d</sup>	0,0003	
<b>CGI-I gildi<sup>c</sup></b>		
Meðalgildi (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-gildi <sup>e</sup>	0,0020	

<sup>a</sup> Heildarsvið QMG gildis 0 – 39, 13 atriði, 0-3 stig í hverju prófi. Fleiri stig = verri einkenni.

<sup>b</sup> SGI er 7-stiga skali sem veitir almennt mat á virkni rannsóknarmeðferðarinnar (1=hræðilegt til 7=mjög gott).

<sup>c</sup> CGI-I er 7-stiga skali sem byggir á breytingum á einkennum, hegðun og líkamlegri getu (1=afar mikill bati 7=afar mikil afturför).

<sup>d</sup> CFB fyrir QMG heildargildi var mótað sem svarið, með föstum áhrifum fyrir meðferð og QMG við grunnildi.

<sup>e</sup> p-gildi byggt á Wilcoxon prófinu (Wilcoxon Rank Sum Test) fyrir mun á milli meðferða.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Amifampridín til inntöku frásogast hratt hjá mönnum og nær hámarksþéttni í plasma eftir 0,6 til 1,3 klst. (meðalgildi).

Hjá mönnum hefur matur áhrif á hversu hratt og hversu mikið magn af amifampridíni frásogast (sjá töflu 2). Lækkunar varð vart á  $C_{max}$  og AUC og lenging varð á tímanum þar til hámarks plasmapéttni var náð þegar amifampridín fosfat var gefið með mat samanborið við án matar. Við gjöf með mat var tíminn þar til  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) var náð 2-falt lengri. Á sama hátt var  $C_{max}$  og AUC<sub>0-∞</sub> hærra á fastandi maga heldur en með mat. Að jafnaði hægði matur á og minnkaði frásog amifampridíns með lækkun  $C_{max}$  að meðaltali um ~44% og lækkun AUC um ~20% byggt á hlutfalli margfeldismeðaltals (úr fastandi maga yfir í með mat).



Mismunurinn á sýnilegum lokahelmingunartíma brotthvarfs úr plasma var 3-4 faldur milli einstaklinga í rannsókninni á áhrifum matar. Aðgengi er u.þ.b. 93-100% miðað við endurheimtur óumbrotins amífampridíns og meginumbrotsefnisins, 3-N-acetýlaðs amífampridíns í þvagi.

**Tafla 2: Lyfjahvarfabreytur fyrir amífampridín með mat og á fastandi maga eftir að gefinn hefur verið stakur skammtur til inntöku af amífampridín fosfati**

Amífampridín 20 mg	C <sub>max</sub> (ng/ml) meðaltal (staðalfrávik), bil	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·klst./ml) meðaltal (staðalfrávik), bil	T <sub>max</sub> (klst.) meðaltal (staðalfrávik), bil	t <sub>1/2</sub> (mín.) meðaltal (staðalfrávik), bil
Á fastandi maga (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
Með mat *	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

\* Eftir neyslu á staðlaðri fituríkri máltíð.

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum varð altæk útsetning fyrir amífampridíni fyrir greinilegum áhrifum af heildarafköstum n-acetýl-transferasa (NAT) ensíma við acetýltengingu í efnaskiptum og af NAT2 arfgerð. Fjölbreytni NAT erfðavísa er afar mikil og af því hljótast svipgerðir með mishraða acetýltengingu, frá hægri til hraðrar. Í rannsókninni á heilbrigðum sjálfboðaliðum voru einstaklingar með hraða acetýltengingu skilgreindir með efnaskiptahlutfall koffíns >0,3 og einstaklingar með hæga acetýltengingu með efnaskiptahlutfall koffíns <0,2. Útsetning fyrir amífampridíni var marktækt hærri hjá einstaklingum með hæga acetýltengingu samanborið við einstaklinga með hraða acetýltengingu. Tölfræðilega marktækur mismunur á lyfjahvarfabreytum amífampridíns, þ.e. C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub> og sýnilegri úthreinsun, sást milli einstaklinga með hraða og hæga acetýltengingu við notkun á öllum skammtastærðum. Í þeirri rannsókn varð fleiri aukaverkana vart hjá einstaklingum með hæga acetýltengingu en einstaklingum með hraða acetýltengingu. Öryggisupplýsingar í þeirri rannsókn samræmast þeim aukaverkunum sem vart hefur orðið hjá sjúklingum sem nota amífampridín.

**Tafla 3: Meðalbreytur lyfjahvarfa amífampridíns hjá heilbrigðum einstaklingum eftir staka skammta til inntöku (5-30 mg) flokkaðar eftir svipgerð með hæga og hraða acetýltengingu.**

Skammtur af amífampridíni (mg)	5		10		20		30	
Einstaklingar (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Svipgerð acetýltengingar	Hröð	Hæg	Hröð	Hæg	Hröð	Hæg	Hröð	Hæg
<b>Meðalbreytur lyfjahvarfa amífampridíns</b>								
AUC <sub>0-t</sub> (ng·klst./ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·klst./ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T <sub>max</sub> (klst.)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t <sub>1/2</sub> (klst.)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Acetýltengingarhlutfall koffíns hjá þessum 12 einstaklingum sem fengu fjóra stighækkandi skammta var að meðaltali 0,408 hjá þeim sem acetýltenging var hröð og 0,172 hjá þeim sem hún var hæg.

### Dreifing

Dreifing amífamprídíns var rannsökuð hjá rottum. Eftir inntöku geislamerks [<sup>14</sup>C] amífamprídíns frásogast geislavirka efnið hratt úr meltingarveginum og dreifist vítt og breitt um líkamann. Þéttni í vefjum er venjulega svipuð eða meiri en þéttni í plasma og hæst er þéttin í líffærum sem sjá um útskilnað (lifur, nýrum og meltingarvegi) og sumum vefjum sem sjá um kirtlastarfsemi (tárakirtlum, munnvatnskirtlum, slímkirtlum, heiladingli og skjaldkirtli).

### Umbrot

Rannsóknir *in vitro* og *in vivo* hjá mönnum benda til þess að amífamprídín umbroti í eitt meginumbrotsefni, 3-N-acetýlað amífamprídín.

### Brotthvarf

Hjá mönnum skiljast 93,2% til 100% af amífamprídíni út í þvagi innan sólarhrings eftir skammtagjöf sem amífamprídín (19%) og umbrotsefnið 3-N-acetýlað amífamprídín (74,0% til 81,7%). Helmingunartími brotthvarfs úr plasma er u.þ.b. 2,5 klst. fyrir amífamprídín og 4 klst. fyrir umbrotsefnið 3-N-acetýlað amífamprídín.

Heildarúthreinsun amífamprídíns er aðallega vegna umbrota með N-acetyltengingu og svipgerð acetýls hefur meiri áhrif á umbrot og brotthvarf amífamprídíns í sjúklingnum en nýrnaútskilnaður (sjá töflu 4).

### Skert nýrnastarfsemi

Útsetning amífamprídíns var almennt meiri hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi; hins vegar hafði NAT2 svipgerðin meiri áhrif á útsetningu einstaklingsins fyrir amífamprídíni en staða nýrnastarfsemi (sjá töflu 4). Amífamprídínútsetning með AUC<sub>0-∞</sub> var allt að 2-falt meiri hjá einstaklingum með hæg acetýltengingu og allt að 3-falt meiri hjá einstaklingum með hraða acetýltengingu með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Skert nýrnastarfsemi hafði lítilsháttar áhrif á útsetningu á C<sub>max</sub>, óháð stöðu acetýltengingar.

Aftur á móti hafði skert nýrnastarfsemi meiri áhrif á útsetningu 3-N-acetýl-umbrotsefnisins en amífamprídíns. Útsetning 3-N-acetýl-umbrotsefnisins með AUC<sub>0-∞</sub> var allt að 6,8-falt meiri hjá einstaklingum með hæg tengingar og allt að 4-falt meiri hjá einstaklingum með hraðar tengingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Skert nýrnastarfsemi hafði einungis lítilsháttar áhrif á útsetningu með C<sub>max</sub>, óháð stöðu acetýltengingar. Jafnvel þótt umbrotsefnið sé óvirkt í kalíumgöngum eru hugsanleg áhrif vegna uppsöfnunar á aðra þætti en markþætti ekki þekkt.

Tafla 4: Meðalbreytur lyfjahvarfa amífamprídíns hjá einstaklingum með eðlilega og skerta nýrnastarfsemi eftir staka skammta til inntöku (10 mg) eftir svipgerð með hæg og hraða acetýltengingu

Staða nýrna	Eðlileg		Væg		Miðlungs		Alvarleg	
Einstaklingar (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 svipgerð	Hröð	Hæg	Hröð	Hæg	Hröð	Hæg	Hröð	Hæg
Meðalbreytur lyfjahvarfa amífamprídíns								
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·klst./ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T <sub>max</sub> (klst.)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63

Staða nýrna	Eðlileg		Væg		Miðlung		Alvarleg	
t <sub>1/2</sub> (klst.)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Meðalbreytur lyfjahvarfa 3-N-acetyl amífampridíns								
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·klst./ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C <sub>max</sub> (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T <sub>max</sub> (klst.)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t <sub>1/2</sub> (klst.)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki liggja fyrir nein gögn um lyfjahvarfafraedi amífampridíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf amífampridíns hjá sjúklingum á barnsaldri (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif aldurs á lyfjahvörf amífampridíns hafa ekki verið rannsökuð.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á öryggi lyfsins hjá rottum varð ekki vart við nein áhrif sem tengjast öndunarkerfinu allt upp í 10 mg/kg eða miðtaugakerfinu allt upp í 40 mg/kg.

Í rannsóknum á eiturverkunum af endurteknum skömmtum hjá rottum og hundum varð vart við áhrif á miðtaugakerfið og ósjálfráða taugakerfið, aukna lifrar- og nýrnaþyngd og áhrif á hjartað (annarrar gráðu gáttasleglarof). Ekki tókst að ákvarða öryggisbil skömmunar fyrir menn í dýrarannsóknum vegna næmni þeirra dýralíkana sem notuð voru.

Í 2 ára krabbameinsrannsókn á mataræði rotta olli amífampridín lítills háttar en tölfræðilega marktækri skammtaháðri aukningu með tilkomu taugaslíðursæxla hjá báðum kynjum og legslímukrabbameins hjá kvendýrum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstæðna er ekki þekkt.

Amífampridín hafði ekki eiturverkanir á erfðaeftni í hefðbundinni prófaröð *in vitro* og *in vivo*, en niðurstöður úr fullkomnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum liggja enn ekki fyrir.

Rannsóknir til að meta eituráhrif amífampridíns á frjósemi og vöxt dýra voru gerðar á rottum og kaninum með skömmtum upp að 75 mg/kg/dag. Amífampridín hafði engar aukaverkanir á frjósemi kven- eða karlkyns rottna í skömmtum uppí 75 mg/kg/dag, og engin neikvæð áhrif á nýbura eða frjósemi sáust í afkvæmum dýra sem fengu meðferð. Rannsókn á frjósemi rottna meðan á meðgöngu stóð og eftir meðgöngu, þar sem rotturnar voru meðhöndlaðar með amífampridíni, sýndi skammtaháð vensl við aukinn fjölda mæðra sem fæddu andvana afkvæmi (16,7% - 20%) fyrir skammta á bilinu 22,5 mg/kg/dag og 75 mg/kg/dag (1,1 til 2,7 sinnum stærri en 80 mg skammtur á dag fyrir menn samkvæmt C<sub>max</sub>). Í svipaðri rannsókn á kaninum með fangi voru hins vegar engin áhrif á lífslíkur fósturvísis-fósturs greind rétt fyrir got við skammta að 57 mg/kg skammti á dag.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi.  
Vatnsfrí kísilkvoða.  
Kalsíumsterat.

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hitamótaðar, rifgataðar stakskammtaþynnur (hitamótaðar ál-PVC/PVDC lagskiptar þynnur) sem innihalda 10 töflur.

Ein askja inniheldur 100 töflur í 10 þynnum með 10 töflum hver.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/601/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. desember 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. ágúst 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83EC og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU  
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM  
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Markaðsleyfishafi skal árlega upplýsa um alla nýjar upplýsingar varðandi verkun og öryggi lyfsins hjá sjúklingum með Lambert-Eaton vöðvaslensheilkenni (LEMS).	Árlega, um leið og samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) er lögð fram.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

FIRDAPSE 10 mg töflur  
amífampridín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amífampridínfosfat sem samsvarar 10 mg af amífampridíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

100 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum þynnupakkningum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/601/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FIRDAPSE

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – LÆSILEG GÖGN FYRIR FÓLK**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Hitamótaðar, rifgataðar stakskammtaþynnur**

**1. HEITI LYFS**

FIRDAPSE 10 mg töflur  
amífampridín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

SERB S.A.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### FIRDAPSE 10 mg töflur amífampridín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum. Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um FIRDAPSE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota FIRDAPSE
3. Hvernig nota á FIRDAPSE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á FIRDAPSE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um FIRDAPSE og við hverju það er notað**

FIRDAPSE er notað til meðferðar við einkennum sjúkdóms sem leggst á taugar og vöðva og kallast Lambert-Eaton vöðvaslensheilkeni (Lambert-Eaton heilkenni) hjá fullorðnum. Þessi sjúkdómur hefur áhrif á flutning taugaboða til vöðvanna og hefur í för með sér vöðvaslappleika. Hann getur tengst ákveðnum tegundum æxla (Lambert-Eaton heilkenni með æxlissjúkdómi) eða verið án slíkra æxla (Lambert-Eaton heilkenni án æxlissjúkdóms).

Hjá sjúklingum sem eiga við þennan sjúkdóm að stríða verður ekki eðlileg losun á efni sem kallast acetylólín og miðlar taugaboðum til vöðvanna og vöðvinn fær þá ekki sum eða öll boðin frá taugunum.

FIRDAPSE verkar með því að auka losun acetylólíns og hjálpar þannig vöðvunum að fá taugaboðin.

#### **2. Áður en byrjað er að nota FIRDAPSE**

##### **Ekki má nota FIRDAPSE**

ef um er að ræða ofnæmi fyrir amífampridíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

ef þú ert með astma sem ekki hefur svarað meðferð nægilega vel.

ef þú ert með flogaveiki.

samtímis súltópríði (lyf sem ávísað er til meðferðar við tilteknum hegðunartruflunum hjá fullorðnum).  
samtímis lyfjum sem breytt geta rafvirkni í hjartanu (lenging á QT-bili – sem greinist á hjartarafriti), svo sem:

súltrópíð (lyf sem ávísað er til meðferðar við tilteknum hegðunartruflunum hjá fullorðnum)

lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. dísópyramíð)

lyf til meðferðar við meltingartruflunum (t.d. cisapríð, dómperídón)

lyf til meðferðar við sýkingum - sýklalyf (t.d. rífampísín) og sveppalyf (t.d. ketókónasól) samtímis lyfjum þar sem meðferðarskammturinn er nálægt þeim hámarksskammti sem óhætt er að nota.

ef þú ert með meðfæddan hjartagalla (meðfætt QT-heilkenni).

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef vafi leikur á einhverju.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en FIRDAPSE er notað.

Látið lækninn vita ef eftirfarandi er fyrir hendi:

astmi.

saga um flogaköst (krampa).

nýrnavandamál.

lifrvandamál.

Læknirinn mun fylgjast náið með hvernig FIRDAPSE gagnast þér og gæti þurft að breyta skammtinum af lyfjum sem þú tekur. Læknirinn mun einnig hafa eftirlit með hjartanu við upphaf meðferðar og árlega upp frá því.

Ef þú ert með Lambert-Eaton heilkenni en ekki með krabbamein mun læknirinn meta gaumgæfilega hugsanlega hættu á krabbameini við notkun FIRDAPSE áður en meðferð hefst.

Látið alla lækna sem leitað er til vita um notkun á FIRDAPSE.

### **Hættið meðferð og leitið þegar ráða hjá lækni ef vart verður við:**

flogaköst (krampa).

astma.

### **Notkun annarra lyfja samhliða FIRDAPSE**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta sýnt milliverkanir við FIRDAPSE þegar þau eru notuð samtímis. Eftirtalin lyf má ekki nota samhliða FIRDAPSE:

lyf sem geta breytt rafvirkni í hjartanu (lenging Qá T-bili – sem greinist á hjartarafriti), t.d. súltrópíð, dísópyramíð, cisapríð, dómperríðón, rífampísín og ketókónasól (sjá „Ekki má nota FIRDAPSE“)

Sérstaklega er mikilvægt að láta lækninn vita ef tekin eru eða kynnu að verða tekin eftirfarandi lyf:

lyf við malaríu (t.d. halófantrín og meflókvín).

tramadól (verkjalyf).

þunglyndislyf – þríhringlaga þunglyndislyf (t.d. klómípramín, amoxapín) og sérhæfðir serótónín endurupptökuhæmlar (t.d. cíalópram, dapoxetín) og ódæmigerð þunglyndislyf (t.d. brúprópríon).

lyf við geðrænum vandamálum (t.d. halóperíðól, karbamazepín, klórprómazín, klózapín).

lyf til meðferðar við Parkinsonsjúkdómi – andkólínvirk lyf (t.d. tríhexýfenídýl, mesílat),

MAO-B-hæmlar (t.d. selegilín, deprenýl), COMT-hæmlar (katekól-O-metýltransferasahæmlar, t.d. entakapón).

lyf til meðferðar við ofnæmi – andhistamín (t.d. terfenadín, astemizól, címetidín).

lyf til að slaka á vöðvunum (t.d. mívakúríum, píperkúríum, súxametóníum).

róandi lyf (t.d. barbitúrsýrur).

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki skal nota FIRDAPSE á meðgöngu. Nota verður örugga getnaðarvörn allan tímann meðan meðferðin varir. Ef í ljós kemur þungun meðan á meðferð stendur skal láta lækninn tafarlaust vita.

Ekki er þekkt hvort FIRDAPSE skolast út í brjóstamjólk hjá mönnum. Þú skalt ræða við lækinn um ávinning og áhættu af áframhaldandi töku FIRDAPSE meðan á brjóstgjöf stendur.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið svefndrunga, sundli, flogaköstum (krömpum) og óskýrri sjón og þannig haft áhrif á hæfni til að aka eða nota vélar. Akið ekki eða stjórnið vélum ef vart verður við þessar aukaverkanir.

### **3. Hvernig nota á FIRDAPSE**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammturinn sem þú átt að taka er ákvarðaður af læknum miðað við hversu alvarleg einkenni þín eru og ákveðna erfðaþætti. Sá skammtur hentar bara þér.

Upphafsskammtur er 5 mg af amífampridíni (hálf tafla) þrisvar á dag (þ.e. 15 mg á dag). Lækinn gæti aukið þennan skammt smátt og smátt, fyrst í 5 mg (hálf töflu) fjórum sinnum á dag (þ.e. 20 mg á dag). Síðan gæti lækinn haldið áfram að hækka heildardagskammtinn með því að bæta við 5 mg (hálfri töflu) á dag á fjögurra eða fimm daga fresti.

Ráðlagður hámarksskammtur er 60 mg á dag (þ.e. alls sex töflur sem taka skal með ákveðnu millibili yfir daginn). Ef heildarskammturinn á dag fer yfir 20 mg skal skipta honum niður í tvo til fjóra aðskilda skamta. Stakur skammtur má aldrei vera hærri en 20 mg (tvær töflur).

Töflurnar eru með deiliskoru svo unnt sé að brjóta þær í tvennt. Kyngja skal töflunum með svolitlu vatni og taka skal þær með mat.

### **Sjúklingar með lifrar-/nýrnavandamál:**

Gæta skal varúðar þegar FIRDAPSE er notað fyrir sjúklinga með lifrar- eða nýrnavandamál. Mælt er með að nota 5 mg upphafsskammt (hálf tafla) af FIRDAPSE á dag fyrir sjúklinga með miðlungi eða alvarleg lifrar- eða nýrnavandamál. Fyrir sjúklinga með væg lifrar- eða nýrnavandamál er mælt með 10 mg upphafsskammti af FIRDAPSE á dag (5 mg tvisvar á dag). Fyrir þessa sjúklinga skal hækka skammtinn af FIRDAPSE hægar en fyrir sjúklinga án lifrar- eða nýrnavandamála, þ.e. hækka skamta í 5 mg skrefum á 7 daga fresti. Ef fram koma aukaverkanir skal leita ráða hjá læknum því svo getur farið að hætta þurfi að hækka skammtinn.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur af FIRDAPSE en mælt er fyrir um gæti orðið vart við uppköst eða magaverk. Ef vart verður við einhver þessara einkenna skal tafarlaust hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

### **Ef gleymist að taka FIRDAPSE**

Ef gleymist að taka FIRDAPSE á ekki að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka heldur halda lyfjatökunni áfram samkvæmt ávísun læknisins.

### **Ef hætt er að nota FIRDAPSE**

Ef meðferð er hætt gæti orðið vart við einkenni eins og þreytu, hæg viðbrögð og hægðatregðu. Ekki má hætta meðferð án þess að leita ráða hjá læknum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**



Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hættið meðferðinni og leitið tafarlaust ráða hjá læknum ef vart verður við:**

flogaköst (krampa).

astma.

**Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 eru:**

náladofi og dofi umhverfis munninn og í útlimum (svo sem höndum og fótum).

skert snertiskyn eða tilfinning

ógleði

sundl

aukinn sviti, kaldur sviti

**Algengar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 eru:**

magaverkur

kaldar hendur og kaldir fætur

**Aðrar aukaverkanir eru:**

Alvarleikastig og tíðni flestra aukaverkana velta á skammtinum sem tekinn er. Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig komið fram í tilkynningum (ekki er unnt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

æðakrampaheilkenni (Raynauds – blóðrásartruflun sem leggst á fingur og tær),

niðurgangur

flogaköst (krampar).

hósti, óhóflegt eða seigfljótandi slím í öndunarvegum, astmakast hjá astmasjúklingum eða sjúklingum með sögu um astma.

kaldar hendur og fætur.

óskýr sjón.

hjartsláttartruflanir, hraður eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttarónot).

slappleiki, þreyta, höfuðverkur.

kvíði, svefnraskanir, svefndrungi.

rykkjabrettur (hreyfiröskun), vöðvakippir (vöðvakrampi eða rykkir).

hækkun á tilteknum lifrarenímum (transamínösum) sem vart verður í blóðrannsóknunum

Snertiskynsminnkun og minni skynupplifun

Ofsvitnun, kaldur sviti.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á FIRDAPSE**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir Fyrnist.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### FIRDAPSE inniheldur

Virka innihaldsefnið er amífamprídín. Hver tafla inniheldur amífamprídínfosfat sem samsvarar 10 mg af amífamprídíni.

Önnur innihaldsefni eru örkrystallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða og kalsíumsterat.

### Lýsing á útliti FIRDAPSE og pakkningastærðir

Hvít, kringlótt tafla, flöt öðrum megin með deiliskoru hinum megin.

Skipta má töflunum í tvo jafna helminga.

Hitamótaðar, rifgataðar stakskammtaþynnur (hitamótaðar ál-PVC/PVDC lagskiptar þynnur) sem innihalda 10 töflur.

Ein askja inniheldur 100 töflur í 10 þynnum með 10 töflum hver.

### Markaðsleyfishafi:

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgía

### Framleiðandi:

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Þýskaland

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgía

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.