

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

FIRDAPSE 10 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha amifampridine phosphate ekwivalenti għal 10 mg ta' amifampridine. Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pillola tonda bajda, b'wiċċ ċatt fuq naħa waħda u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola tista' tinqasam f'nofsijiet indaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura sintomatika tas-sindromu mijasteniku ta' Lambert-Eaton (LEMS) f'adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fil-kura tal-marda.

Pożoloġija

FIRDAPSE għandu jingħata f'dozi maqsuma, tlieta jew erba' darbiet kuljum. Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 15 mg amifampridine kuljum, li tista' tiżdied f'inkrementi ta' 5 mg kull 4 sa 5 ijiem, sa massimu ta' 60 mg fil-ġurnata. Doża waħda m'għandhiex taqbeż 20 mg.

Il-pilloli għandhom jittiehdu mal-ikel. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 5.2 għal aktar informazzjoni dwar il-bijodisponibilità ta' amifampridine fi stat mitmugħ u fi stat sajjem.

Jekk it-trattament ma jitkompliex, il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw xi sintomi ta' LEMS.

Indeboliment renali jew epatiku

FIRDAPSE għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku. F'pazjenti li jkollhom indeboliment moderat jew sever tal-funzjoni renali jew epatika hija rrakkomandata doża inizjali ta' 5 mg amifampridine (nofs pillola) darba kuljum. Għall-pazjenti b'indeboliment hafif tal-funzjoni renali jew epatika hija rrakkomandata doża inizjali ta' 10 mg (5 mg darbtejn kuljum) FIRDAPSE kuljum. Il-pazjenti għandhom jiġu titrati iżjed bil-mod minn dawk mingħajr indeboliment renali jew epatiku, bid-doża jiġu miżjuda b'inkrementi ta' 5 mg kull 7 ijiem. Jekk ikun hemm xi reazzjoni mhux mixtieqa, it-titrazzjoni 'l fuq tad-doża għandha titwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' FIRDAPSE fit-tfal minn età ta' 0 sa 17-il sena ma ġewx determinati s'issa.

Dejta mhix disponibbli

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Għal użu orali biss.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1

Epilessija

Ażma mhix ikkontrollata

Użu flimkien ma' sultopride (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1)

Użu flimkien ma' prodotti mediċinali b'tieqa terapewtika dejqa (ara sezzjoni 4.5).

Użu flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jistgħu jikkawżaw titwil tal-QTc

F'pazjenti b'sindromi kongenitali tal-QT (ara sezzjoni 4.4)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali jew epatiku

Il-farmakokinetika ta' amifampridine kienet evalwata fi studju ta' Fazi I b'doża waħda f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Ma sarux studji fuq pazjenti b'indeboliment epatiku. Minhabba r-riskju ta' zjieda ċara fl-esponiment għall-prodott mediċinali, pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku jridu jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Id-doża ta' amifampridine f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali jew epatiku għandha tiġi titrata iżjed bil-mod milli f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatika normali. It-titrazzjoni 'l fuq tad-doża għandha titwaqqaf jekk jitfaċċaw xi reazzjonijiet mhux mixtieqa (ara sezzjoni 4.2).

Aċċessjonijiet

L-esponiment għal amifampridine huwa assoċjat ma' zjieda fir-riskju ta' aċċessjonijiet epilettici.

Ir-riskju tal-aċċessjonijiet huwa dipendenti fuq id-doża u jiżdied f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li jbxaxx l-limitu epilettiku; fosthom l-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jbxaxx l-limitu epilettiku (ara sezzjoni 4.5). F'każ ta' aċċessjoni, il-kura għandha titwaqqaf.

Riskju ta' karċinoġenità

Fi studju dwar il-karċinoġenità djetetika li dam sentejn, Schwannomas beninji u malinja kienu osservati fil-firien ittrattati b'amifampridine (ara sezzjoni 5.3). Amifampridine ma kellux effett tossika fuq il-ġeni f'serje standard ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*. Il-korrelazzjoni bejn l-użu ta' amifampridine u l-iżvilupp ta' tumuri fil-bnedmin mhux magħruf fil-preżent.

Il-maġġoranza tax-Schwannomas huma beninji u asintomatiċi. Dawn jistgħu jfeġġu f'diversi postijiet, għalhekk il-prezentazzjoni klinika tista' tvarja. Dijanjozi ta' Schwannoma għandha tiġi kkunsidrata għal pazjenti li jkollhom sintomi bħal massa li twegġa' mal-palpazzjoni jew sintomi simili għal newropatija kompressiva. Ix-Schwannomas generalment jikbru bil-mod u jistgħu jeżistu għal xhur sa snin mingħajr ma jipproduċu sintomi. Il-benefiċċju tal-kontinwazzjoni tat-trattament b'amifampridine għandu jiġi rivedut għal kull pazjent li jiżviluppa Schwannoma.

Amifampridine għandu jiġi użat b'attenzjoni f'pazjenti b'riskju miżjud ta' Schwannomas, bħal pazjenti li għandhom storja medika ta' tumuri bħal dawn, newrofibromatozi ta' Tip 2 jew schwannomatozi.

Effetti kardijaċi

Monitoraġġ kliniku u bl-elettrokardjogrammi (ECG) huwa indikat fil-bidu tal-kura u suċċessivament kull sena. F'każ ta' sinjali u sintomi li jindikaw aritmiji tal-qalb, l-ECG għandu jsir mill-ewwel.

Mard konkomitanti

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati sabiex jinfurmaw lil kull tabib li jikkunsaltaw li huma jkunu qegħdin jiehdu dan il-prodott mediċinali, billi jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ mill-qrib ta' xi marda konkomitanti, speċjalment l-ażma.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Prodotti mediċinali eliminati permezz tal-metaboliżmu jew sekrezzjoni attiva

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' amifampridine fuq il-metaboliżmu jew is-sekrezzjoni attiva ta' prodotti mediċinali oħra. Għaldaqstant, għandha tingħata attenzjoni speċjali f'pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu kura fl-istess waqt bi prodotti mediċinali eliminati permezz tal-metaboliżmu jew sekrezzjoni attiva. Meta jkun possibbli huwa rrakkomandat monitoraġġ. Jekk ikun meħtieġ, id-doża tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin għandha tiġi aġġustata. L-użu flimkien ta' prodotti mediċinali b'tieqa terapewtika dejqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Sustanzi li huma inibituri qawwija ta' enzimi li jimmetabolizzaw prodotti mediċinali (ara sezzjoni 5.2)

Inibituri qawwija tal-enzimi ċitokromju P450 (CYP450) eż. cimetidine, ketoconazole mhux probabbli li jistgħu jinibixxu l-metaboliżmu ta' amifampridine minn enzimi N-acetyl transferase (NATs) fil-bniedem iwassal għal żjieda fl-esponiment ta' amifampridine. Ir-riżultati mill-istudju *in vitro* dwar l-inibizzjoni ta' CYP450 jindikaw li amifampridine mhux probabbli li jkollu rwol fl-interazzjoni klinika bejn mediċina u oħra bbażat fuq il-metaboliżmu relatat mal-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, u CYP3A4 prodotti mediċinali mogħtija flimkien. Irrispettivament, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa meta tinbeda l-kura b'inibitur qawwi tal-enzimi jew tat-trasportatur renali. Jekk il-kura b'inibitur qawwi titwaqqaf, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-effikaċja billi tista' tkun meħtieġa żjieda fid-doża ta' amifampridine.

Sustanzi li huma indutturi qawwija ta' enzimi li jimmetabolizzaw prodotti mediċinali (ara sezzjoni 5.2)

Ir-riżultati minn studji *in vitro* jissuggerixxu li hemm potenzjal baxx ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra minhabba l-induzzjoni kkawżata minn enzima tal-enzimi CYP1A2, CYP2B6, u CYP3A4 minn amifampridine.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Ibbażat fuq il-kwalitajiet farmakodinamiku ta' amifampridine, l-użu flimkien ma' sultopride jew prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw titwil tal-QT (eż. disopyramide, cispride, domperidone, rifampicin u ketoconazole) huwa kontra-indikat billi din it-taħlita tista' twassal għal żjieda fir-riskju ta' takikardija ventrikolari, b'mod partikolari torsade de pointes (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.1).

Taħlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Prodotti mediċinali magħrufa li jibaxxu l-limitu epilettiku

L-użu ta' amifampridine flimkien ma' sustanzi li huma magħrufa li jibaxxu l-limitu epilettiku jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' aċċessjonijiet. Id-deċiżjoni li jingħataw sustanzi prokonvulżivi jew li jibaxxu l-limitu epilettiku għandha titqies b'attenzjoni fid-dawl tas-severità tar-riskji assoċjati. Dawn is-sustanzi jinkludu l-biċċa l-kbira tal-antidepressanti (antidepressanti triċikliċi, inibituri selettivi tat-tehid ta' serotonin), newrolettici (phenothiazines u butyrophenones), mefloquine, bupropion u tramadol (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Tahlitiet li għandhom jiġu kkunsidrati

Prodotti mediċinali b'effetti tal-atropina

L-użu ta' amifampridine flimkien ma' prodotti mediċinali b'effetti atropiniċi jista' jnaqqas l-effett taż-żewġ sustanzi attivi u għandu jiġi kkunsidrat. Prodotti mediċinali b'effetti atropiniċi jinkludu l-antidepressanti triċikliċi, hafna mill-antiistamini atropiniċi H1, antikolinergċi, prodotti mediċinali kontra l-marda ta' Parkinson, antispasmodiċi atropiniċi, disopyramide, newrolettċi phenothiazine u clozapine.

Prodotti mediċinali b'effetti kolinergċi

L-użu ta' amifampridine flimkien ma' prodotti mediċinali b'effetti kolinergċi (eż. inibituri diretti jew indiretti tal-cholinesterase) jista' jwassal għal żjieda fl-effett taż-żewġ prodotti u għandu jiġi kkunsidrat.

Prodotti mediċinali mhux depolarizzanti li jirrilassaw il-muskoli

L-użu ta' amifampridine flimkien ma' prodotti mediċinali b'effetti mhux depolarizzanti ta' rilassament tal-muskoli (eż. mivacurium, pipercurium) jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett taż-żewġ prodotti u għandu jiġi kkunsidrat.

Prodotti mediċinali depolarizzanti li jirrilassaw il-muskoli

L-użu ta' amifampridine flimkien ma' prodotti mediċinali b'effetti depolarizzanti ta' rilassament tal-muskoli (eż. suxamethonium) jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett taż-żewġ prodotti u għandu jiġi kkunsidrat.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

FIRDAPSE m'għandux jintuża waqt it-tqala. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'FIRDAPSE. M'hemmx tagħrif kliniku xieraq disponibbli fuq tqaliet esposti għal amifampridine. Amifampridine ma wera l-ebda effett fuq il-vijabilità tal-embriju/fetu u l-żvilupp fil-fniek; madankollu, fil-firien, giet osservata żieda fil-ghadd ta' ommijiet bi frieħ imwielda mejtin (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk amifampridine jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-omm. Dejta disponibbli fuq ir-riproduzzjoni f'annimali wriet il-preżenza ta' amifampridine fil-halib ta' ommijiet li kienu qed iredgħu. Evalwazzjoni ta' annimali li għadhom jitwiieldu li kienu qed jiġu mredda' ma wriet l-ebda indikazzjoni ta' reazzjonijiet avversi meta kienu esposti għal amifampridine permezz tal-halib. Għandha tittieħed deċizjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament b'FIRDAPSE wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Tagħrif mhux kliniku dwar is-sigurtà hu disponibbli rigward l-effetti ta' amifampridine fuq il-funzjoni riproduttiva. L-ebda indeboliment fuq il-fertilità ma gie osservat fi studji mhux kliniċi b'amifampridine (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Minhabba reazzjonijiet avversi bħal hedla, sturdament, aċċessjonijiet u vista mċajpra, amifampridine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-izjed reazzjonijiet avversi huma l-parasteżiji (bħal parasteżiji periferali u peribukkali) u d-disturbi gastro-intestinali (bħal epigastralġija, dijarea, dardir u wġiġh addominali). L-intensità u l-inkidenza tal-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma dipendenti fuq id-doża.

Tabella 1 hawn taht telenka r-reazzjonijiet avversi b'amifampridine.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma definiti bħala: Komuni hafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), Rari hafna ($< 1/10,000$) u Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' severità dejjem tonqos).

Il-frekwenzi kienu stmati bbażat fuq studju kliniku sabiex jiġu evalwati l-effetti ta' amifampridine fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka wara doża waħda ta' 30 mg jew 60 mg f'voluntiera b'saħħithom.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi Rrappurtati b'FIRDAPSE

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	MedDRA Terminu ppreferut	Frekwenza
Disturbi psikjatriċi	Disturbi fl-irqad, ansjetà	Mhix magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Konvulzjonijiet, korea, nġhas, mijoklonija, dġhufija, għeja, uġiġh ta' ras	Mhix magħrufa
	Sturdament ¹ , ipoestesija ¹ , paraestesija ¹	Komuni hafna
Disturbi fl-għajnejn	Vista mċajpra	Mhix magħrufa
Disturbi fil-qalb	Disturbi fir-ritmu kardijaku, palpazzjonijiet	Mhix magħrufa
Disturbi vaskulari	Sindromu ta' Raynaud	Mhix magħrufa
	Estremitajiet keshin ¹	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Iposekrezzjoni bronkjali, attakk tal-ażżma f'pazjenti azzmatiċi jew pazjenti bi storja ta' azzma, soġhla	Mhix magħrufa
Disturbi gastro-intestinali	Ipoestesija orali ¹ , paraestesiji orali ¹ , paraestesiji periferali u peribukkali, dardir ¹	Komuni hafna
	Uġiġh ta' zaqq	Komuni
	Dijarea, epigastralġija	Mhix magħrufa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied (transaminases)	Mhix magħrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Iperidrozi ¹ , għaraq kiesah ¹	Komuni hafna

¹Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi studju kliniku sabiex jiġu evalwati l-effetti ta' amifampridine fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka wara doża waħda ta' 30 mg jew 60 mg f'voluntiera b'saħħithom.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Ftit hemm esperjenza ta' doża eċċessiva. Il-manifestazzjonijiet ta' doża eċċessiva akuta jinkludu rimettar u uġiġh addominali. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jwaqqaf il-kura. M'hemm ebda antidotu speċifiku magħruf. Għandha tinghata kura ta' sostenn kif indikat klinikament, fosthom monitoraġġ mill-qrib tas-sinjali vitali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini oħra għas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX05.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Amifampridine jimblokka l-kanali tal-potassju dipendenti fuq il-vultaġġ, u b'hekk itawwal id-depolarizzazzjoni presinaptika tal-membrana taċ-ċelluli. It-titwil tal-potenzjal ta' azzjoni jżid it-trasport tal-kalċju għal ġot-truf tan-nervituri. Iz-żjieda li tirriżulta fil-koncentrazzjonijiet intracellulari ta' kalċju tiffaċilita l-eżoċitosi ta' nuffati li fihom l-acetylcholine, li min-naħa tagħha ttejjeb it-trasmissjoni newromuskolari.

Huwa jtejjeb is-saħħa tal-muskoli u d-daqs tar-*resting compound muscle action potential* (CMAP) b' differenza medja globali peżata ta' 1.69 mV (95% CI 0.60 għal 2.77).

Effetti farmakodinamiċi

Il-profil farmakodinamiku ta' amifampridine ġie studjat għal firxa ta' dozi. Studju prospettiv, *randomised*, ikkontrollat bil-plaċebo fuq 26 pazjent bis-sindrome mijasteniku ta' Lambert-Eaton (LEMS) irrapporta effikaċja klinika għal amifampridine fid-doża massima rrakkomandata standard ta' 60 mg/ġurnata (Sanders *et al* 2000). Żewġ studji oħra fuq total ta' 57 pazjent b'LEMS irrapportaw dejta minn dozi akbar ta' amifampridinea McEvoy *et al* 1989, irrapportaw dejta minn studju fuq perijodu qasir fi 12-il pazjent b'LEMS, li wera li l-ġhoti ta' amifampridine a'dozi sa 100 mg / ġurnata għal perijodu ta' 3 ijiem kien effettiv fil-kura tas-sintomi awtonomiċi u motorili tal-LEMS. Sanders *et al* 1998 ipprezentaw dejta dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura b'amifampridine a'dozi sa 100 mg/ġurnata f'45 pazjent b'LEMS li ġew trattati għal medja ta' 31 xahar. Għaldaqstant, f'ċirkustanzi eċċezzjonali, dozi aktar għoljin sa massimu ta' 80 mg/ġurnata jistgħu jkunu ta' benefiċċju meta jinghataw bil-monitoraġġ xieraq tas-sigurtà. Huwa rrakkomandat li t-tirazzjoni tad-doża minn 60 mg/ġurnata għal 80 mg/ġurnata ssir f'inkrementi ta' 5 mg kull 7 ijiem. It-tirazzjoni 'l fuq tad-doża għandha titwaqqaf jekk jiġu osservati xi reazzjonijiet avversi jew abnormalitajiet fl-ECG.

L-effett ta' doża waħda ta' 30 mg jew 60 mg ta' amifampridine phosphate intuża biex tiġi evalwata r-relazzjoni farmakokinetika-QTc tal-koncentrazzjoni tal-mediċina fuq l-esponiment tar-ripolarizzazzjoni kardijaka f'voluntiera b'saħħithom. Din l-evalwazzjoni twettqet fi studju crossover ta' Fazi 1, double-blind, li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, biex jiġu definiti l-effetti tal-ECG ta' amifampridine phosphate f'dawn id-dozi meta mqabbla mal-plaċebo u moxifloxacin (kontroll pożittiv) f'irġiel u nisa b'saħħithom u nisa li huma acetylators bil-mod (n=52). Ma kien hemm l-ebda effett ta' amifampridine phosphate fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb, il-konduzzjoni atriyoventrikulari jew depolarizzazzjoni kardijaka kif imkejla permezz tar-rata ta' taħbit tal-qalb, PR u t-tul tal-intervall QRS. L-ebda individwu ma żviluppa tibdil morfologiku ġdid klinikament rilevanti

fl-ECG wara l-ghoti ta' amifampridine phosphate. L-ebda effett ta' amifampridine phosphate ma gie osservat fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka kif evalwat bl-użu tal-intervall tal-QTc.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju dwar it-twaqqif tal-medicina double-blind, ikkontrollat bi placebo u randomizzat għall-evalwazzjoni tal-effikaċja u s-sigurtà ta' amifampridine phosphate f'Pazjenti b'LEMS twettaq f'pazjenti adulti li għandhom 18-il sena jew ikbar (n=26). Il-pazjenti nżammu fuq doża u frekwenza stabbli ta' amifampridine phosphate għal mill-inqas 7 ijiem qabel ir-randomizzazzjoni. F'dan l-istudju li dam erbat ijiem, il-pazjenti kienu randomizzati (1:1) għal amifampridine phosphate (fid-doża ottimali għall-pazjent) jew placebo f'Jum 0. L-evalwazzjonijiet fil-linja bażi nkisbu f'jum 0. Il-punti ahħarin primarji kienu bidla mil-linja bażi (CFB - *change from baseline*) fil-punteġġ tal-Impressjoni Globali tal-Pazjent (SGI - *Subject Global Impression*) u Myasthenia Gravis Kwantitattiva (QMG - *Quantitative Myasthenia Gravis*) f'Jum 4. Punt ahħari tal-effikaċja sekondarju kien il-bidla mil-linja bażi f'Jum 4 fil-punteġġ CGI-I, li kienet iddeterminata mit-tobba li kienu qed iwettqu t-trattament. Il-pazjenti thallew jużaw doži stabbli ta' inibituri ta' cholinesterase li jaġixxu periferament jew kortikosteroidi. Pazjenti li użaw reċentement terapiji immunomodulatorji (eż azathioprine, mycophenolate, cyclosporine), rituximab, immunoglobulina G mogħtija ġol-vini, u plazmaferesi kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti kellhom età medjana ta' 55.5 snin (medda: 31 sa 75 sena) u 62% kienu nisa u 38% kienu rġiel.

Wara perjodu ta' waqfien double-blind ta' 4 ijiem, il-pazjenti ttrattati b'amifampridine phosphate żammew is-saħħa tal-muskoli mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo li wrew aggravar tas-saħħa tal-muskoli. Id-differenza medja osservata fil-QMG Totali u l-bidla fl-SGI mill-punteġġ fil-linja bażi bejn it-trattamenti kienet ta' -6.54 (CI ta' 95%: -9.78, -3.29; p=0.0004) u 2.95 (CI ta' 95%: 1.53, 4.38; p=0.0003) rispettivament, it-tnejn statistikament sinifikanti favur amifampridine phosphate. Barra dan, il-punteġġi CGI-I f'Jum 4 kif determinati mit-tobba wrew titjib sinifikanti f'pazjenti li baqgħu fuq amifampridine phosphate mqabbla ma' placebo (p=0.0020).

Sommarju tal-Bidliet fil-Punti Ahħarin tal-Effikaċja Primarji u Sekondarji mil-Linja Bażi

Evalwazzjoni	Amifampridine (n=13)	Placebo (n=13)
Punteġġi QMG^a		
Medja ta' LS ^d	0.00	6.54
Diff fil-Medja ta' LS (CI ta' 95%)	-6.54 (-9.78, -3.29)	
valur p ^d	0.0004	
Punteġġi SGI^b		
Medja ta' LS ^d	-0.64	-3.59
Diff fil-Medja ta' LS (CI ta' 95%)	2.95 (1.53, 4.38)	
valur p ^d	0.0003	
Punteġġi CGI-I^c		
Medja (SD)	3.8 (0.80)	5.5 (1.27)
valur p ^e	0.0020	

^a Medda tal-punteġġ totali QMG 0 – 39, 13-il oġġett, 0-3 punti f'kull test. Iktar punti = aggravar tas-sintomi.

^b SGI hija skala ta' 7 punti li tikklassifika l-impresjoni globali tal-effetti tat-trattament tal-istudju (1=terribbli sa 7=kuntent hafna).

^c CGI-I hija skala ta' 7 punti bbażata fuq bidliet fis-sintomi, l-imġiba, u l-abilitajiet funzjonali (1=titjib sinifikanti sa 7=aggravar sinifikanti).

^d Is-CFB għall-punteġġ totali QMG kienet immudellata bhala r-rispons, b'termini għat-trattament b'effetti fissi u QMG fil-Linja bażi.

^e Il-valur p kien ibbażat fuq it-Test ta' Wilcoxon Rank Sum għad-differenzi fit-trattament.

Dan il-prodott medicinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'.

Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott medicinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohrog kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Amifampridine mogħti mill-halq huwa assorbit malajr fil-bnedmin, u jilhaq konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma fi żmien 0.6 sa 1.3 sigħat (valuri medja).

Fil-bnedmin, ir-rata u l-ammont ta' assorbiment ta' amifampridine huwa influwenzat mill-ikel (ara Tabella 2). Kien hemm tnaqqis f' C_{max} u fl-AUC, u zieda fil-hin biex jintlahqu l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma meta amifampridine phosphate ingħata mal-ikel meta mqabbel ma' għoti mingħajr ikel. Fil-preżenza tal-ikel kienet osservata zieda ta' darbtejn fil-hin biex tintlahaq C_{max} (T_{max}). B'mod simili C_{max} u $AUC_{0-\infty}$ kienu oghla fi stat sajjem milli fi stat mitmugh. B'mod globali, l-ikel ikkawża assorbiment aktar bil-mod u naqqas l-assorbiment ta' amifampridine bi tnaqqis fl-esponiment skont C_{max} b' medja ta' ~44% u tnaqqis fl-esponiment skont l-AUC b' ~20% abbażi ta' proporzjonijiet ġeometriċi medji (mitmugħa sa sajmin).

Differenzi evidenti fil-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali mill-plażma kienu 3-4 darbiet bejn l-individwi fl-istudju dwar l-effett tal-ikel. Il-bijodisponibilità hija ta' madwar 93-100% bbażata fuq l-irkupru ta' amifampridine u mhux metabolizzata u tal-metabolit maġġuri 3-N-acetylated amifampridine fl-awrina.

Tabella 2: Parametri PK għal Amifampridine f'Individwi Mitmugħa u Sawma Wara Għoti ta' Doża Orali Wahda ta' Amifampridine Phosphate

Amifampridine 20 mg	C_{max} (ng/ml) medja (S.D.), firxa	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml) Medja (S.D.), firxa	T_{max} (hr) medja (S.D.), firxa	$t_{1/2}$ (hr) medja (S.D.), firxa
Stat sajjem (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
Stat mitmugh* (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

* Tehid ta' ikla standardizzata b'ħafna xaham

Fi studju fuq voluntiera f'saħħithom, l-esponiment sistemiku għal amifampridine kien influwenzat b'mod partikolari mill-attività globali ta' aċetalizzazzjoni metabolika tal-enzimi NAT u tal-ġenotip NAT2. Il-ġeni NAT huma polimorfici ħafna u jirriżultaw f'fenotipi b'rati varjabbli ta' attività ta' aċetalizzazzjoni li jvarjaw minn bil-mod għal mghaġġla. Fi studju fuq voluntiera f'saħħithom, acetylators mghaġġla kienu definiti bħala dawk li jkollhom proporzjon ta' metabolit tal-kaffeina ta' >0.3 u acetylators bil-mod bħala dawk li jkollhom proporzjon ta' metabolit tal-kaffeina ta' <0.2. Kien hemm esponiment oghla b'mod sinifikanti għal amifampridine f'acetylators bil-mod meta mqabbel ma' acetylators mghaġġla. Differenzi statistikament sinifikanti fil-parametri PK C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ u tneħhija apparenti ta' amifampridine kienu osservati bejn acetylators mghaġġla u dawk bil-mod fil-livelli kollha tad-doża. F'dan l-istudju, acetylators bil-mod esperjenzaw aktar reazzjonijiet avversi mill-acetylators mghaġġla. Il-profil tas-sigurtà f'dan l-istudju huwa konsistenti ma' reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti fuq amifampridine.

Tabella 3: Parametri PK medji Amifampridine f'Individwi f'Saħħithom wara Doži Orali Wahdanin (5-30mg) f'Fenotipi ta' Acetylators Mghaġġla u bil-Mod

Doża ta' Amifampridine (mg)	5		10		20		30	
Individwi (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotip tal-Acetylator	Mghaġġla	Bil-mod	Mghaġġla	Bil-mod	Mghaġġla	Bil-mod	Mghaġġla	Bil-mod
Parametri PK Medji ta' Amifampridine								
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} (hr)	0.750	0.830	0.805	1.14	1.04	1.07	0.810	1.29
t _{1/2} (hr)	0.603	2.22	1.21	2.60	1.23	2.93	1.65	3.11

Il-proporzjon medju ta' acetylator tal-kaffeina għal dawn it-12-il individwu li kienu qed jirċievu 4 doži li jizjeddu kien ta' 0.408 u 0.172 għat-tipi ta' acetylators mghaġġla u bil-mod rispettivament.

Distribuzzjoni

Id-distribuzzjoni ta' amifampridine giet studjata fil-far. Wara għoti orali ta' amifampridine radjutikkettat [¹⁴C], il-materjal radjuattiv huwa assorbit malajr mill-apparat gastro-intestinali u jiġi mifrux sew madwar il-ġisem. Konċentrazzjonijiet fit-tessuti ġeneralment huma simili għal jew oghla mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma, bl-akbar konċentrazzjoni fl-organi ta' tnehhija (fwied, kliewi u l-apparat gastro-intestinali) u f'xi tessuti ta' funzjoni glandolari (glandoli tad-dmugħ, tal-bzieq, tal-muku, pitwitarja u tat-tirojde).

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* fil-bniedem jindikaw li amifampridine huwa metabolizzat għal metabolita magġuri wiehed, 3- N- acetilatati amifampridine.

Eliminazzjoni

Fil-bnedmin, 93.2% sa 100% ta' amifampridine jitneħħa fl-awrina fi żmien 24 siegħa wara ddożar bħala amifampridine (19%) u l-metabolita tiegħu 3-N-acetylated amifampridine (74.0% sa 81.7%). Il-half-life ta l-eliminazzjoni mill-plażma hija madwar 2.5 sigħat għal amifampridine u 4 sigħat għall-metabolita tiegħu 3-N-acetylated amifampridine.

It-tneħħija globali ta' amifampridine fil-biċċa l-kbira hija minhabba metabolizmu permezz ta' N-acetylation u l-fenotip acetylator għandu effett akbar fuq il-metabolizmu tal-individwu u l-eliminazzjoni ta' amifampridine minn eliminazzjoni permezz tal-funzjoni renali (Ara Tabella 4).

Indeboliment renali

Esponiment għal amifampridine ġeneralment kien oghla f'individwi b'indeboliment renali milli f'individwi b'funzjoni renali normali; madankollu, il-fenotip NAT2 kellu effett akbar fuq l-esponiment tal-individwu għal amifampridine mill-istat tal-funzjoni renali (Ara Tabella 4). Esponiment għal amifampridine skont l-AUC_{0-∞} kien sa 2 darbiet oghla f'acetylators bil-mod u sa 3 darbiet oghla f'acetylators mghaġġla b'indeboliment renali sever meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. Esponiment skont C_{max} kien affettwat b'mod minimu biss permezz ta' indeboliment renali irrISPETTIVAMENT mill-istat ta' acetylation.

B'kuntrast, il-livelli ta' esponiment għall-metabolit 3-N-acetyl kienu affettwati aktar permezz ta' indeboliment tal-kliewi minn dawk ta' amifampridine. L-esponiment għal metabolit 3-N-acetyl skont

1-AUC_{0-∞} kien sa 6.8 darbiet oghla f'acetylators bil-mod u sa 4 darbiet oghla f'acetylators mghagġla b'indeboliment renali sever meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. Esponent skont C_{max} kien affettwat b'mod minimu biss permezz ta' indeboliment renali irrispettivament mill-istat ta' acetylation. Ghalkemm il-metabolit mhux attiv fil-kanali tal-potassium, effetti potenzjali mhux fil-mira minhabba akkumulazzjoni mhux maghrufa.

Tabella 4: Parametri PK Medji ta' Amifampridine f'Individwi b'Funzjoni Renali Normali u b'Indeboliment Renali wara Ghoti ta' Doża Orali Wahda (10mg) f'Fenotipi ta' Acetylators bil-Mod u Mghagġla

Stat Renali	Normali		Ħafif		Moderat		Sever	
Individwi (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotip ta' NAT2	Mghagġla	Bil-Mo	Mghagġla	Bil-Mo	Mghagġla	Bil-Mo	Mghagġla	Bil-Mo
Parametri PK Medji ta' Amifampridine								
AUC _{0-∞} (ng·siegħa/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} (siegħa)	0.44	0.43	0.88	0.88	0.51	0.55	0.56	0.63
t _{1/2} (siegħa)	1.63	2.71	1.86	2.95	1.72	3.89	1.64	3.17
Parametri PK Medji ta' 3-N-acetyl Amifampridine								
AUC _{0-∞} (ng·siegħa/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (siegħa)	1.13	0.75	1.44	1.38	2.00	1.13	1.63	2.81
t _{1/2} (siegħa)	4.32	4.08	5.35	7.71	13.61	6.99	18.22	15.7

Indeboliment tal-fwied

Mhemmx dejta dwar il-farmakokinetika ta' amifampridine f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx informazzjoni dwar il-farmakokinetika ta' amifampridine f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2).

L-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta' amifampridine ma ġiex studjat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji ta' sigurtà farmakoloġika fuq il-firien, ma dehrux effetti relatati mas-sistema respiratorja sa 10 mg/kg jew fuq is-sistema nervuża ċentrali sa 40 mg/kg.

Fi studji tal-effett tossiku minn doži ripetuti fuq il-firien u l-klieb, dehru effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali u awtonomika, żjeda fil-piż tal-fwied u tal-kliewi u effetti kardijaċi (imblokk atriyoventrikolari tat-tieni grad). Ma nkisbu l-ebda margini ta' sigurtà għall-esponiment uman fl-istudji fuq l-annimali minhabba s-sensittività tal-mudelli ta' annimali li ntużaw.

Fi studju dwar il-karċinogeniċità djetetika fil-firien li dam sentejn, amifampridine kkawża żidiet relatati mad-doża żgħira iżda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' Schwannomas fiż-żewġ sessi u ta' karċinomi endometrijali fin-nisa. Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati mhux magħrufa.

Amifampridine ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'numru standard ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*, iżda r-riżultati tal-istudji sħaħ dwar ir-riskju ta' kanċer mhumiex disponibbli.

Studji fuq l-annimali li evalwaw l-effett ta' amifampridine fuq it-tossiċità riproduttiva u l-iżvilupp saru fuq firien u fniek f'doži sa 75 mg/kg/jum. Amifampridine ma kellu ebda effett avvers fuq il-fertilità ta' firien irġiel u nisa f'doži sa 75 mg/kg/jum, u ma ġiet osservata l-ebda reazzjoni fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid jew fuq il-fertilità fil-frieh ta' annimali ttrattati. Fi studju ta' dwar ir-riproduzzjoni waqt/wara t-twelid f'firien tqal ittrattati b'amifampridine, ġiet osservata żieda relatata mad-doża fil-perċentwali ta' ommijiet bi frieh imwielda mejta (16.7%-20%) b'doża ta' 22.5 mg/kg/jum u 75 mg/kg/jum (1.1 u 2.7 darbiet tad-doża ta' 80 mg kuljum fil-bnedmin ibbażata fuq is- C_{max}). Madankollu, fi studju simili f'firien tqal, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-vijabilità embrijofetali meta ġew evalwati immedjatament qabel it-twelid f'doži sa 57 mg/kg/jum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose
Anhydrous colloidal silica
Calcium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji perforati ta' doži uniċi, iffurmati bis-sħana (Strixxi laminati ffurmati bis-sħana tal-aluminium-PVC/PVDC) li fihom 10 pilloli.

Kaxxa waħda fiha 100 pillola mqassmin f'10 strixxi b'10 pilloli kull waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/601/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Diċembru 2009
Data tal-ahhar tiġdid: 23 ta' Awwissu 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

EXCELLA GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Il-Ġermanja

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
L-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti kull sena dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida fir-rigward tal-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott f'pazjenti b'sindrome mijasteniku ta' Lambert-Eaton (LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome).	Kull sena, flimkien mas-sottomissjoni ta' rapporti ta' Perjodiċi għall-Aġġornament dwar is-Sigurtà.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

FIRDAPSE 10 mg pilloli
amifampridine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha amifampridine phosphate ekwivalenti għal 10 mg ta' amifampridine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/601/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

FIRDAPSE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folji perforati ta' dozi uniċi ffurmati bis-shana

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

FIRDAPSE 10 mg pilloli
amifampridine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

FIRDAPSE 10 mg pilloli amifampridine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu FIRDAPSE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu FIRDAPSE
3. Kif għandek tiehu FIRDAPSE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen FIRDAPSE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu FIRDAPSE u għalxiex jintuża

FIRDAPSE jintuża biex jiġu ttrattati s-sintomi ta' marda tan-nervituri u tal-muskoli msejha s-sindrome mijasteniku ta' Lambert-Eaton jew LEMS f'persuni adulti. Din il-marda hija disturb li jaffettwa t-trasmissjoni tal-impulsi min-nervituri lejn il-muskoli, li jirriżulta fi dgħjufija tal-muskoli. Tista' tkun assoċjata ma' ċerti tipi ta' tumuri (forma paraneoplastika ta' LEMS) jew fin-nuqqas ta' dawn it-tumuri (forma mhux paraneoplastika ta' LEMS).

Fil-pazjenti li jsofru minn din il-marda, sustanza kimika msejha acetylcholine, li tikkomunika l-impulsi tan-nervituri lejn il-muskoli ma tiġix rilaxxata b'mod normali u l-muskolu ma jirċevix xi wħud jew is-sinjali kollha tan-nervituri.

FIRDAPSE jaħdem billi jzid ir-reħa ta' acetylcholine u jgħin lill-muskolu sabiex jirċievi s-sinjali tan-nervituri.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu FIRDAPSE

Tihux FIRDAPSE

- Jekk inti allergiku għal amifampridine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- Jekk għandek azma mhix ikkontrollata
- Jekk tbat mill-epilessija
- Flimkien ma' mediċini li jistgħu jibdlu l-attività fizika ta' qalbek (titwil tal-intervall QT – osservat fl-elettrokardjogramma), bħal:
 - o Sultropride (mediċina preskritta għall-kura ta' ċerti disturbi fl-imġiba fl-adulti),
 - o Mediċina antiaritmika (eż., disopyramide)

- o Medičini għall-kura ta' problemi diġestivi (eż., cisapride, domperidone)
- o Medičini għall-kura ta' infezzjonijiet – antibijotiċi (eż., rifampicin) u antifungali (eż., ketoconazole)
- Flimkien ma' medičini b' doża terapewtika qrib id-doża massima mingħajr periklu
- Jekk twelidt bi problemi fil-qalb (sindromi kongenitali tal-QT)

Jekk għandek xi dubji, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu FIRDAPSE

- Ażma
- Storja ta' aċċessjonijiet (konvulżjonijiet)
- Problemi fil-kliewi
- Problemi fil-fwied

It-tabib tiegħek se jimmonitorja sewwa kif ikun qiegħed jaħdem FIRDAPSE u jista' jkollu bżonn ibiddel id-doża tal-mediċini li tiehu. It-tabib tiegħek se jimmonitorja wkoll qalbek fil-bidu tal-kura u suċċessivament kull sena.

Jekk għandek LEMS iżda m'għandekx kanċer, it-tabib tiegħek se jagħmel valutazzjoni komprensiva tar-riskju potenzjal ta' kanċer b'FIRDAPSE qabel ma jibda l-kura.

Għid lil kull tabib li tikkonsulta li qiegħed tuża FIRDAPSE.

Waqf qaf l-kura u kkonsulta immedjatament lit-tabib tiegħek f'każ ta':

- Aċċessjonijiet (konvulżjonijiet)
- Ażma.

Medičini oħra u FIRDAPSE

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medičini oħra.

Xi medičini jistgħu jagħmlu interazzjoni ma' FIRDAPSE meta jittieħdu flimkien. Il-mediċini li ġejjin m'għandhomx jittieħdu flimkien ma' FIRDAPSE:

- Medičini li jistgħu jibdlu l-attività elettriċa ta' qalbek (titwil fl-intervall tal-QT, li jidher fl-elettrokardjogramma) eż., sultopride, disopyramide, cisapride, domperidone, rifampicin, u ketoconazole (ara "Tihux FIRDAPSE")

Huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini jew tippjana li tibda tiehu l-mediċini li ġejjin:

- Medičini kontra l-malarja (eż. halofantrine u mefloquine)
- Tramadol (mediċina biex tnaqqas l-uġiġħ)
- Antidepressanti – antidepressanti triċikliċi (eż. clomipramine, amoxapine), inibituri selettivi tat-teħid ta' serotonin (eż. citalopram, dapoxetine) u antidepressanti atipiċi (eż. bupropion)
- Medičini għal problemi mentali (eż. haloperidol, carbamazepine, chlorpromazine, clozapine)
- Medičini għall-kura tal-marda ta' Parkinson – antikolinergici (eż. trihexylphenidyl, mesylate), inibituri MAO-B (eż. selegiline, deprenyl), inibituri COMT (eż. entacapone)
- Medičini għall-kura ta' allergiji – antistamini (eż. terfenadine, astemizole, cimetidine)
- Medičini biex jirrilassaw il-muskoli - (eż. mivacurium, pipercurium, suxamethonium)
- Sedattivi (eż. barbiturati)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

FIRDAPSE m'ghandux jintuza jekk tkun tqila. Ghandek tuza kontraċezzjoni effettiva matul il-kura kollha. Jekk tiskopri li inti tqila matul il-kura, avża lit-tabib tieghek mill-ewwel.

Mhux maghruf jekk FIRDASE jigix eliminat fil-halib tas-sider tal-omm. Inti u t-tabib tieghek ghandkom tiddiskutu r-riskji u l-beneficċji li tibqa' tiehu FIRDASE waqt li tkun tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina tista' tikkawza ngħas, sturdament, aċċessjonijiet (konvulzjonijiet) u vista mċajpra, li jistgħu jaffettwaw il-hila tieghek biex issuq u thaddem magni. Issuqx jew thaddem magni jekk thoss dawn l-effetti sekondarji.

3. Kif ghandek tiehu FIRDAPSE

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża li ghandek tiehu tiġi stabbilita mit-tabib tieghek fuq il-baži tal-intensità tas-sintomi tieghek u ċertu fatturi genetici. Din id-doża qiegħda għalik biss.

Id-doża tal-bidu hija 5 mg amifampridine (nofs pillola) tliet darbiet kuljum (jigifieri 15-il mg fil-ġurnata). It-tabib tieghek jista' jzid din id-doża bil-mod, l-ewwel għal 5 mg (nofs pillola) erba' darbiet kuljum (jigifieri 20 mg fil-ġurnata). Imbagħad it-tabib tieghek jista' jkompli jzid id-doża totali tieghek tal-ġurnata billi jzid 5 mg (nofs pillola) fil-ġurnata, kull 4 jew 5 ijiem.

Id-doża massima rrakkomandata hija 60 mg kull ġurnata (jigifieri total ta' sitt pilloli li ghandhom jittieħdu f'intervalli matul il-ġurnata). Doži totali tal-ġurnata 'l fuq minn 20 mg ghandhom jinqasmu f'zewġ doži sa erba' doži separati. L-ebda doża wahdaniya ma ghandha taqbeż 20 mg (zewġ pilloli).

Il-pilloli ghandhom sinjal imnaqqax sabiex ikunu jistgħu jinqasmu f'nofs. Il-pilloli ghandhom jinbelghu bi ftit ilma u ghandhom jittieħdu mal-ikel.

Pazjenti bi problemi fil-fwied/kliewi:

FIRDAPSE għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li jkollhom problemi fil-fwied jew fil-kliewi. F'pazjenti li jkollhom problemi moderati jew severi fil-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi hija rrakkomandata doża inizjali ta' 5 mg (nofs pillola) FIRDAPSE kuljum. Għall-pazjenti bi problemi hfief fil-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi hija rrakkomandata doża inizjali ta' 10 mg (5 mg darbtejn kuljum) FIRDAPSE kuljum. Għal dawn il-pazjenti, id-doża ta' FIRDAPSE ghandha tiżdied aktar bil-mod milli għal dawk mingħajr problemi fil-fwied jew fil-kliewi, bid-doži jizdiedu f'inkrementi ta' 5 mg kull 7t ijiem. Jekk ikun hemm xi effetti sekondarji, jekk jogħġbok kellew lit-tabib tieghek għax jista' jkollok bżonn li ma tkomplix iżżid id-doża.

Jekk tiehu FIRDAPSE aktar milli suppost

Jekk tiehu FIRDAPSE aktar milli suppost, tista' tbatli minn rimettar jew uġiġh fl-istonku. Jekk thoss xi wiehed minn dawn is-sintomi, inti ghandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu FIRDAPSE

Jekk tinsa tiehu FIRDAPSE, m'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu iżda kompli hu l-kura tieghek kif ordnalew it-tabib.

Jekk tiegħaf tiehu FIRDAPSE

Jekk jitwaqqaf il-kura, inti tista' tesperjenza sintomi bħal gheja, riflessi bil-mod u stitikezza. M'għandekx twaqqaf il-kura mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqf il-kura u kkonsulta immedjament lit-tabib tiegħek f'każ ta':

- Aċċessjonijiet (konvulżjonijiet)
- Ażma

Effetti sekondarji komuni hafna li jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni huma:

- Tnemnim u tirziħ madwar il-halq u l-estremityajiet (is-saqajn u l-idejn),
- Nuqqas fis-sens tal-mess jew sensazzjoni
- Dardir
- Sturdament
- Żieda fl-għaraq, u għaraq kiesaħ

Effetti sekondarji komuni li jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni huma:

- Uġiġħ fl-istonku,
- Idejn u saqajn keshin

Effetti sekondarji oħra huma:

L-intensità u l-inċidenza tal-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji tiddependi fuq id-doża li qiegħed tiehu. Ġew irrapportati wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenzi mid-data disponibbli):

- Sindromu ta' Raynaud (disturb fiċ-ċirkolazzjoni li jaffettwa s-swaba' tal-idejn u tas-saqajn)
- Dijarea
- Aċċessjonijiet (konvulżjonijiet),
- Sogħla, mukus eċċessiv jew magħqud fil-passaġġ tan-nifs, attakk tal-ażma f'pazjenti azzmatiki jew f'pazjenti bi storja ta' ażma,
- Vista m'ajpra,
- Disturbi fir-ritmu tal-qalb, taħbitiet tal-qalb mgħaġġlin jew irregolari (palpitazzjonijiet)
- Indeboliment, gheja, uġiġħ ta' ras
- Ansjetà, disturbi fl-irqad, nġhas
- Korea (disturb tal-moviment), mijoklonja (spazmi jew kontrazzjonijiet tal-muskoli)
- Żjieda f'ċerti enzimi tal-fwied (transaminases) li tidher f'testijiet tad-demem

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen FIRDAPSE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali, sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità'.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih FIRDAPSE

- Is-sustanza attiva hi amifampridine. Kull pillola fiha amifampridine phosphate ekwivalenti għal 10 mg ta' amifampridine.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, anhydrous colloidal silica u calcium stearate.

Kif jidher FIRDAPSE u l-kontenut tal-pakkett

Pillola tonda bajda, b'wiċċ ċatt fuq naħa waħda u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli jistgħu jinqasmu f'nofsijiet indaqs

Folji perforati ta' dozi uniċi, iffurmati bis-shana (Strixxi laminati ffurmati bis-shana tal-aluminium-PVC/PVDC) li fihom 10 pilloli.

Kaxxa waħda fiha 100 pillola mqassmin f'10 strixxi b'10 pilloli kull waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Il-Belġju

Manifatturi

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Il-Germanja

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Il-Belġju

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Din il-mediċina kienet awtorizzata taħt 'circustanzi eċċezzjonali'.

Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.