

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FIRDAPSE 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat amifampridinefosfaat overeenkomend met 10 mg amifampridine. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde tablet, plat aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van het myastheen syndroom van Lambert-Eaton (LEMS) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden opgestart onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Dosering

FIRDAPSE dient in verdeelde doses te worden gegeven, drie- of viermaal daags. De aanbevolen startdosis is 15 mg amifampridine per dag; deze dosis kan om de 4 tot 5 dagen in stappen van 5 mg worden verhoogd, tot een maximum van 60 mg per dag. Geen enkele enkelvoudige dosis mag hoger zijn dan 20 mg.

De tabletten moeten met voedsel worden ingenomen. Raadpleeg rubriek 5.2 voor nadere informatie over de biologische beschikbaarheid van amifampridine in gevoede en nuchtere toestand.

Bij beëindiging van de behandeling kunnen patiënten enkele van de symptomen van LEMS krijgen.

Nier- of leverfunctiestoornis

FIRDAPSE dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een matige of ernstige nier- of leverfunctiestoornis wordt een startdosis van 5 mg amifampridine (halve tablet) eenmaal per dag aanbevolen. Voor patiënten met een lichte nier- of leverfunctiestoornis wordt een startdosis van 10 mg amifampridine (5 mg tweemaal per dag) per dag aanbevolen. Bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis dient de dosis langzamer te worden opgevoerd dan bij patiënten zonder een dergelijke stoornis, namelijk in stappen van 5 mg

om de 7 dagen. Indien een bijwerking optreedt, moet met de opwaartse titratie van de dosis worden gestopt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van FIRDAPSE bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Epilepsie

Astma die niet goed onder controle is gebracht

Gelijktijdig gebruik met sultopride (zie rubrieken 4.5 en 5.1)

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster (zie rubriek 4.5)

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QTc-verlenging kunnen veroorzaken

Bij patiënten met een aangeboren QT-syndroom (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nier- en leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van amifampridine is beoordeeld in een fase 1-studie met een enkele dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Gezien het risico van een aanzienlijk verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel moeten patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis zorgvuldig worden gemonitord. De amifampridine-dosis dient bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis langzamer te worden opgevoerd dan bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie. De opwaartse titratie dient te worden gestaakt indien een bijwerking optreedt (zie rubriek 4.2).

Aanvallen

Blootstelling aan amifampridine wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op epileptische aanvallen. Het risico op aanvallen is dosisafhankelijk en is hoger bij patiënten met risicofactoren die de epilepsiedrempel verlagen; dit geldt ook voor gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de epilepsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5). In geval van een aanval dient de behandeling te worden gestaakt.

Carcinogeniteitsrisico

Tijdens een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie zijn goedaardige en kwaadaardige schwannomen geconstateerd bij ratten die met amifampridine behandeld werden (zie rubriek 5.3). Amifampridine was niet genotoxisch in een reeks standaard *in vitro*- en *in vivo*-testen. De correlatie tussen het gebruik van amifampridine en de ontwikkeling van tumoren bij mensen is op dit moment onbekend.

De meeste schwannomen zijn goedaardig en asymptomatisch. Ze kunnen op veel plekken aanwezig zijn, waardoor de klinische presentatie variabel kan zijn. Een diagnose van schwannomen dient te worden overwogen voor patiënten met symptomen zoals een massa die pijnlijk is bij palpatie of symptomen die vergelijkbaar zijn met een compressieve neuropathie. Schwannomen groeien meestal langzaam en kunnen maanden tot jaren aanwezig zijn zonder symptomen te veroorzaken. Het voordeel

van doorlopende behandeling met amifampridine dient te worden herzien voor elke patiënt met een schwannoom in ontwikkeling.

Amifampridine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico van schwannomen, zoals patiënten met een medische geschiedenis van dergelijke tumoren, neurofibromatose Type 2 of schwannomatose.

Cardiale effecten

Klinische en electrocardiografische (ECG) monitoring is bij aanvang van de behandeling en daarna jaarlijks geïndiceerd. In geval van klachten en symptomen die op cardiale aritmieën wijzen, dient onmiddellijk een ECG te worden gemaakt.

Gelijktijdig optredende ziekten

De patiënten dient te worden verteld dat zij elke arts die zij consulteren, moeten informeren dat zij dit geneesmiddel gebruiken, omdat strikte monitoring van een gelijktijdig optredende ziekte, met name astma, nodig kan zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Geneesmiddelen die door middel van metabolisme of actieve secretie worden geëlimineerd

Er zijn geen gegevens over de effecten van amifampridine op het metabolisme of de actieve secretie van andere geneesmiddelen. Daarom dient extra voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die door middel van metabolisme of actieve secretie worden geëlimineerd. Geadviseerd wordt om de patiënt indien mogelijk te monitoren. De dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel dient indien nodig te worden aangepast. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Stoffen die sterke remmers zijn van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (zie rubriek 5.2)

Het is niet waarschijnlijk dat sterke cytochroom P450 (CYP450) enzymremmers, zoals cimetidine en ketoconazol, het metabolisme van amifampridine remmen door humane N-acetyltransferase- (NAT-) enzymen, waardoor een grotere blootstelling aan amifampridine optreedt. De resultaten van het *in vitro* CYP450-inhibitie-onderzoek duiden erop dat het onwaarschijnlijk is dat amifampridine een rol speelt in op het metabolisme gebaseerde klinische interacties tussen geneesmiddelen met betrekking tot het remmen van het metabolisme van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4 van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Desondanks moeten patiënten nauwgezet op bijwerkingen worden gemonitord wanneer ze met een behandeling met een sterke enzymremmer of een renale transporteiwitremmer beginnen. Indien een behandeling met een sterke remmer wordt gestaakt, dienen patiënten op werkzaamheid te worden gemonitord, omdat een verhoging van de dosis amifampridine nodig kan zijn.

Stoffen die sterke inductoren zijn van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (zie rubriek 5.2)

De resultaten van *in vitro* onderzoek duiden erop dat er een laag potentieel is voor geneesmiddelinteracties als gevolg van enzyminductie van CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4-enzymen door amifampridine.

Farmacodynamische interacties

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen van amifampridine is het gelijktijdig gebruik met sultopride of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een verlenging van het QT-interval veroorzaken (bijv. disopyramide, cisapride, domperidon, rifampicine en ketoconazol)

gecontra-indiceerd, omdat deze combinatie tot een grotere kans op ventriculaire tachycardie kan leiden, met name torsade de pointes (zie rubrieken 4.3 en 5.1).

Combinaties die voorzichtigheid vereisen bij het gebruik

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de epileptische drempel verlagen

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en middelen waarvan bekend is dat ze de epileptische drempel verlagen kan leiden tot een grotere kans op aanvallen. De beslissing om gelijktijdig proconvulsieve of epilepsiedrempelverlagende middelen toe te dienen dient zorgvuldig te worden afgewogen in het licht van de ernst van de risico's die ermee gepaard gaan. Tot deze middelen behoren de meeste antidepressiva (tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers), neuroleptica (fenothiazinen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Combinaties die aandacht behoeven

Geneesmiddelen met atropine-effecten

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met atropine-effecten kunnen de werking van beide werkzame stoffen verminderen; hier dient rekening mee te worden gehouden.

Geneesmiddelen met atropine-effecten zijn tricyclische antidepressiva, de meeste H1-atropine-antihistaminica, anticholinergica, antiparkinsonmiddelen, atropine-antispasmodica, disopyramide, fenothiazineneuroleptica en clozapine.

Geneesmiddelen met cholinerge effecten

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met cholinerge effecten (bijv. directe of indirecte cholinesteraseremmers) kunnen tot een verhoogde werking van beide producten leiden; hier dient rekening mee te worden gehouden.

Niet-depolariserende spierrelaxantia

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met niet-depolariserende spierrelaxatie-effecten (bijv. mivacurium, pipercurium) kan tot een verminderde werking van beide producten leiden; hier dient rekening mee te worden gehouden.

Depolariserende spierrelaxantia

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met depolariserende spierrelaxatie-effecten (bijv. suxamethonium) kan tot een verminderde werking van beide producten leiden; hier dient rekening mee te worden gehouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

FIRDAPSE mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met FIRDAPSE. Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van amifampridine bij zwangere vrouwen. Amifampridine bleek geen effect te hebben op de embryofetale levensvatbaarheid en ontwikkeling bij konijnen; bij ratten werd echter een toename van het aantal moeders met doodgeboren nakomelingen waargenomen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of amifampridine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare reproductiegegevens bij dieren bleek de aanwezigheid van amifampridine in de moedermelk. Bij pasgeboren dieren die werden blootgesteld aan amifampridine via de moedermelk werden geen bijwerkingen gevonden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met FIRDAPSE moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het

voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Over het effect van amifampridine op de reproductiefunctie zijn niet-klinische veiligheidsgegevens beschikbaar. In niet-klinische studies werd geen beïnvloeding van de vruchtbaarheid door amifampridine waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Wegens bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid, epileptische aanvallen en wazig zicht kan amifampridine echter een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst worden gemeld, zijn paresthesieën (zoals perifere en peribuccale paresthesieën) en gastro-intestinale stoornissen (zoals epigastrische pijn, diarree, misselijkheid en buikpijn). De heftigheid en incidentie van de meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk.

Onderstaande tabel 1 geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn gemeld met amifampridine.

Bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequenties zijn berekend op basis van een klinisch onderzoek voor de evaluatie van de effecten van amifampridine op hartrepolarisatie bij een enkelvoudige dosis van 30 mg of 60 mg bij gezonde vrijwilligers.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met FIRDAPSE

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm volgens MedDRA	Frequentie
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen, angst	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Convulsies, chorea, myoklonie, slaperigheid, zwakheid, vermoeidheid, hoofdpijn	Niet bekend
	Duizeligheid ¹ , hypesthesie ¹ , paresthesie ¹	Zeer vaak
Oogaandoeningen	Wazig zien	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartritmestoornissen, palpitaties	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Syndroom van Raynaud	Niet bekend
	Koude extremiteiten ¹	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchiale hypersecretie, astma-aanval bij astmapatiënten of patiënten met een geschiedenis van astma, hoesten	Niet bekend
Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm volgens MedDRA	Frequentie

Maagdarmsstelselaandoeningen	Orale hypesthesie ¹ , orale paresthesie ¹ , perifere en peribuccale paresthesie, misselijkheid ¹	Zeer vaak
	Abdominale pijn	Vaak
	Diarree, pijn in de bovenbuik	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverwaarden (transaminasen)	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose ¹ , koud zweet ¹	Zeer vaak

¹ *Bijwerkingen die werden gemeld in een klinisch onderzoek voor de evaluatie van de effecten van amifampridine op hartrepolarisatie bij een enkelvoudige dosis van 30 mg of 60 mg bij gezonde vrijwilligers.*

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. De manifestaties van acute overdosering bestaan uit braken en buikpijn. In geval van overdosering dient de patiënt met de behandeling te stoppen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Er dient ondersteunende zorg te worden gegeven zoals klinisch is geïndiceerd, inclusief nauwgezette bewaking van de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen die op het zenuwstelsel ingrijpen, ATC-code: N07XX05.

Werkingsmechanisme

Amifampridine blokkeert voltageafhankelijke kaliumkanalen, waardoor de presynaptische depolarisatie van het celmembraan wordt verlengd. Door de verlenging van de actiepotential wordt het transport van calcium naar het zenuwuiteinde bevorderd. De hieruit voortkomende verhoging van de intracellulaire calciumconcentratie vergemakkelijkt de exocytose van acetylcholinehoudende blaasjes, wat leidt tot verbetering van de neuromusculaire transmissie.

Amifampridine verbetert de spierkracht en de samengestelde spieractiepotential (CMAP)-amplitude in rust, met een algeheel gewogen gemiddeld verschil van 1,69 mV (95%-BI: 0,60 tot 2,77).

Farmacodynamische effecten

Het farmacodynamisch profiel van amifampridine is in een reeks van doses onderzocht. In een prospectieve, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bij 26 patiënten met het myastheen syndroom van Lambert-Eaton (LEMS) werd klinische werkzaamheid voor amifampridine gerapporteerd in de standaard aanbevolen maximumdosis van 60 mg/dag (Sanders *et al.* 2000). In twee andere studies bij in totaal 57 patiënten met LEMS werden gegevens gerapporteerd van hogere doses amifampridine. McEvoy *et al.* 1989 rapporteerden gegevens van een kortdurende studie bij 12 patiënten met LEMS. Deze gegevens toonden aan dat toediening van amifampridine in doses tot 100 mg/dag gedurende 3 dagen werkzaam was voor de behandeling van de autonome en

motorische symptomen van LEMS. Sanders *et al.* 1998 presenteerden gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van amifampridinebehandeling in doses tot 100 mg/dag bij 45 patiënten met LEMS, die gemiddeld 31 maanden waren behandeld. Om deze reden kunnen in uitzonderlijke gevallen hogere doses tot maximaal 80 mg/dag van nut zijn, indien ze met de juiste veiligheidsbewaking worden gegeven. Aanbevolen wordt om de dosis van 60 mg/dag naar 80 mg/dag langzaam op te voeren in stappen van 5 mg om de 7 dagen. Met de opwaartse titratie dient te worden gestopt indien een bijwerking of ECG-afwijking wordt waargenomen.

Het effect van een enkelvoudige dosis van 30 mg of 60 mg amifampridinefosfaat werd gebruikt voor de evaluatie van de farmacokinetische-QTc-relatie van de concentratie van amifampridine op blootstelling aan hartrepolarisatie bij gezonde vrijwilligers. Deze evaluatie werd uitgevoerd in een fase 1, dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over onderzoek om de effecten van amifampridinefosfaat op het ECG bij deze doseringen te vergelijken met placebo en moxifloxacin (een positieve controle) bij gezonde mannen en vrouwen die langzame acetyleerders zijn (n=52). Er was geen effect van amifampridinefosfaat op de hartslag, atrioventriculaire geleiding of cardiale depolarisatie zoals gemeten door de hartslag en de duur van de PR- en QRS-intervallen. Geen van de proefpersonen ontwikkelde nieuwe klinisch relevante morfologische veranderingen in het ECG na het toedienen van amifampridinefosfaat. Er werd geen effect van amifampridinefosfaat op de hartrepolarisatie waargenomen zoals beoordeeld met behulp van het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde *withdrawal* studie naar de werkzaamheid en veiligheid van amifampridinefosfaat bij patiënten met LEMS werd uitgevoerd bij volwassen patiënten van 18 jaar of ouder (n=26). De patiënten werden ten minste 7 dagen vóór randomisatie op een stabiele dosis en frequentie van amifampridinefosfaat gehouden. In dit vierdaagse onderzoek werden patiënten gerandomiseerd (1:1) naar amifampridinefosfaat (bij optimale dosis van de patiënt) of placebo op dag 0. Baseline-analyses werden verkregen op dag 0. De primaire eindpunten waren Change From Baseline (CFB) in de score voor Patient Global Impression (SGI) en Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)-score op dag 4. Een secundair eindpunt voor de werkzaamheid was de verandering ten opzichte van de baseline op dag 4 in de CGI-I-score, die door behandelende artsen werd vastgesteld. Patiënten mochten stabiele doses van perifeer werkende cholinesteraseremmers of corticosteroiden gebruiken. Patiënten met recent gebruik van immunomodulerende therapieën (bijv. azathioprine, mycofenolaat, cyclosporine), rituximab, intraveneus immunoglobuline G en plasmaferese werden uitgesloten van het onderzoek. Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 55,5 jaar (bereik: 31 tot 75 jaar) waarvan 62% vrouw en 38% man was.

Na de 4-daagse dubbelblinde stopperiodes behielden patiënten die met amifampridinefosfaat werden behandeld spierkracht in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo, bij wie een verslechtering van de spierkracht gemeten werd. Waargenomen gemiddeld verschil in QMG-totaal en SGI-verandering ten opzichte van baseline tussen de behandelingen was -6,54 (95%-BI: -9,78, -3,29; $p = 0,0004$) en 2,95 (95%-BI: 1,53, 4,38; $p = 0,0003$), beide statistisch significant ten gunste van amifampridinefosfaat. Bovendien toonden CGI-I-scores op dag 4, zoals vastgesteld door artsen, significante verbetering bij patiënten die amifampridinefosfaat bleven gebruiken in vergelijking met placebo ($p = 0,0020$).

Samenvatting van veranderingen in primaire en secundaire werkzaamheid Eindpunten vanaf baseline

Analyse	Amifampridine (n=13)	Placebo (n=13)
QMG-scores^a		
LS Mean ^d	0,00	6,54
LS Mean Diff (95%-BI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-waarde ^d	0,0004	
SGI-scores^b		
LS Mean ^d	-0,64	-3,59
LS Mean Diff (95%-BI)	2,95 (1,53, 4,38)	

p-waarde ^d	0,0003	
CGI-I Scores^c		
Gemiddelde (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-waarde ^e	0,0020	

^a Totale QMG-score bereik 0 - 39, 13 items, 0-3 punten op elke test. Hoe meer punten = des te erger de symptomen.

^b SGI is een 7-puntsschaal die de globale indruk van de effecten van de onderzoeksbehandeling beoordeelt (1 = verschrikkelijk tot 7 = verrukt).

^c CGI-I is een 7-puntsschaal gebaseerd op veranderingen in symptomen, gedrag en functionele vermogens (1 = zeer veel verbeterd tot 7 = veel erger).

^d CFB voor QMG totale score werd gemodelleerd als de respons, met vaste effectvoorwaarden voor behandeling en QMG bij baseline.

^e De p-waarde op basis van de wilcoxon-‘rank sum’-test voor behandelingsverschillen.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke omstandigheden’.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediende amifampridine wordt bij mensen snel geabsorbeerd, waarbij na 0,6 tot 1,3 uur piek-plasmaconcentraties worden bereikt (gemiddelde waarden).

Bij mensen wordt de snelheid en de omvang van absorptie van amifampridine door voedsel beïnvloed (zie tabel 2). Wanneer amifampridinefosfaat met voedsel werd toegediend was sprake van een daling in de C_{max} en AUC, en van een toename van de tijd om maximale plasmaconcentraties te bereiken ten opzichte van toediening zonder voedsel. Een toename met factor 2 van de tijd om C_{max} (T_{max}) te bereiken, werd waargenomen bij de aanwezigheid van voedsel. Op dezelfde wijze waren C_{max} en $AUC_{0-\infty}$ groter in nuchtere staat dan in gevoede staat. In het algemeen leidde voedsel tot een langzamere en verminderde absorptie van amifampridine met een vermindering van blootstelling door gemiddelde C_{max} met ~44% en verminderde blootstelling van AUC ~20% op basis van geometrische gemiddelde ratio's (gevoed-tot-gevast).

Schijnbare verschillen in terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma hadden bij proefpersonen in het onderzoek naar het effect van voedsel een factor 3 tot 4. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 93-100% op basis van het in urine terugvinden van niet-gemetaboliseerd amifampridine en een belangrijke 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet.

Tabel 2: Farmacokinetische parameters van amifampridine bij gevoede en nuchtere proefpersonen na toediening van een enkele orale dosis amifampridinefosfaat

Amifampridine 20 mg	C_{max} (ng/ml) mean (S.D.), bereik	$AUC_{0-\infty}$ (ng uur/ml) mean (S.D.), bereik	T_{max} (uur) mean (S.D.), bereik	$t_{1/2}$ (uur) mean (S.D.), bereik
Nuchter (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
Fed* (N=46)	40,6 (31,3),	109 (76,4),	1,31 (0,88),	2,28 (0,704),

Amifampridine 20 mg	C_{max} (ng/ml) mean (S.D.), bereik	AUC_{0-∞} (ng uur/ml) mean (S.D.), bereik	T_{max} (uur) mean (S.D.), bereik	t_{1/2} (uur) mean (S.D.), bereik
	2,81-132	9,66-292	0,5-4,0	0,822-3,78

* Een gestandaardiseerde vetrijke maaltijd eten

In een studie met gezonde vrijwilligers werd de systemische blootstelling van amifampridine aanzienlijk beïnvloed door de algemene metabole acetyleringsactiviteit van NAT-enzymen en NAT2-genotype. De NAT-genen zijn uitermate polymorf en leiden tot fenotypes met variabele snelheden van acetyleringsactiviteit, variërend van langzaam tot snel. In de studie met gezonde vrijwilligers werden de personen met een snelle acetyleringsactiviteit gedefinieerd als personen met een cafeïne-metabolietverhouding van > 0,3 en personen met een langzame acetyleringsactiviteit als personen met een cafeïne-metabolietverhouding van < 0,2. Bij de personen met een langzame acetyleringsactiviteit was de blootstelling aan amifampridine aanzienlijk hoger dan bij de personen met een snelle acetyleringsactiviteit. Statistisch significante verschillen in farmacokinetische parameters van amifampridine (C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} en schijnbare klaring) werden bij alle dosisniveaus waargenomen tussen de personen met een snelle en die met een langzame acetyleringsactiviteit. In deze studie deden zich bij personen met een langzame acetyleringsactiviteit meer bijwerkingen voor dan bij personen met een snelle acetyleringsactiviteit. Het veiligheidsprofiel in deze studie strookt met bijwerkingen die worden gezien bij patiënten die amifampridine gebruiken.

Tabel 3: Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine bij gezonde proefpersonen na enkelvoudige orale doses (5-30 mg) bij fenotypes met een langzame en een snelle acetyleringsactiviteit

Dosis amifampridine (mg)	5		10		20		30	
Proefpersonen (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotype acetyleringsactiviteit	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam
Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine								
AUC _{0-t} (ng uur/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (ng uur/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} (uur)	0,75	0,830	0,80	1,14	1,04	1,07	0,81	1,29
t _{1/2} (uur)	0,60	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

De gemiddelde verhouding cafeïne-acetyleringsactiviteit voor deze 12 proefpersonen die vier toenemende doses kregen, was 0,408 en 0,172 voor de types met respectievelijk een snelle en een langzame acetyleringsactiviteit.

Distributie

De distributie van amifampridine werd bij ratten bestudeerd. Na orale toediening van radiogelabeld [¹⁴C] amifampridine wordt radioactief materiaal snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en wordt het uitgebreid in het hele lichaam gedistribueerd. De concentraties in weefsel zijn gewoonlijk gelijk aan of groter dan concentraties in plasma, met de grootste concentratie in excretieorganen (lever, nier en het maag-darmkanaal) en in een deel van het weefsel met een endocriene werking (traanklieren, speekselklieren, slijmvliezen, hypofyse en schildklier).

Biotransformatie

In vitro- en *in vivo*-onderzoek bij mensen wijst erop dat amifampridine wordt gemetaboliseerd door een enkele belangrijke 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet.

Eliminatie

Bij mensen wordt 93,2% tot 100% van amifampridine uitgescheiden in urine binnen 24 uur na toediening van amifampridine (19%) en de 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet ervan (74,0% tot 81,7%). De eliminatiehalfwaardetijd in plasma is ongeveer 2,5 uur voor amifampridine en 4 uur voor de 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet.

De algemene klaring van amifampridine is voornamelijk het gevolg van metabolisme door N-acetylering en het acetyleringsfenotype heeft bij personen een groter effect op het metabolisme en de eliminatie van amifampridine dan eliminatie door de nierfunctie (zie tabel 4).

Nierfunctiestoornis

Blootstelling aan amifampridine was over het algemeen groter bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie; NAT2-fenotype had bij personen echter een groter effect op de blootstelling aan amifampridine dan de nierfunctiestatus (zie tabel 4). In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie was blootstelling aan amifampridine door $AUC_{0-\infty}$ tot 2 keer groter bij personen met een langzame acetyleringsactiviteit en tot 3 keer groter bij personen met een snelle acetyleringsactiviteit en een ernstige nierfunctiestoornis. Blootstelling door C_{max} werd slechts in geringe mate beïnvloed door nierfunctiestoornis, ongeacht de acetyleringsstatus.

Blootstellingsniveaus van de metaboliet 3-N-acetyl daarentegen werden in grotere mate beïnvloed door nierfunctiestoornis dan die voor amifampridine. In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie was blootstelling aan de metaboliet 3-N-acetyl door $AUC_{0-\infty}$ tot 6,8 keer groter bij personen met een langzame acetyleringsactiviteit en tot 4 keer groter bij personen met een snelle acetyleringsactiviteit en een ernstige nierfunctiestoornis. Blootstelling door C_{max} werd slechts in geringe mate beïnvloed door nierfunctiestoornis, ongeacht de acetyleringsstatus. Hoewel de metaboliet niet actief is bij kaliumkanalen, zijn potentiële effecten buiten het doel door stapeling niet bekend.

Tabel 4: Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine bij proefpersonen met een normale nierfunctie en proefpersonen met een nierfunctiestoornis na toediening van een enkele orale dosis (10 mg) bij langzame en snelle acetyleringsfenotypes

Nierstatus	Normaal		Licht		Matig		Ernstig	
	Proefpersonen (N)	4	4	4	4	4	4	4
NAT2-fenotype	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam
Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·uur/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} (uur)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63

Nierstatus	Normaal		Licht		Matig		Ernstig	
t _{1/2} (uur)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Gemiddelde farmacokinetische parameters van 3-N-acetyl amifampridine								
AUC _{0-∞} (ng·uur/ml)	872	594	1.26 4	1.307	2.72 4	1.451	3.52 5	4.014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (uur)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t _{1/2} (uur)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,6 1	6,99	18,2 2	15,7

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van amifampridine bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van amifampridine bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2).

De invloed van de leeftijd op de farmacokinetiek van amifampridine is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In farmacologische veiligheidsstudies bij ratten werden tot 10 mg/kg geen effecten gezien die met het ademhalingsstelsel verband houden en tot 40 mg/kg werden geen effecten gezien die met het centrale zenuwstelsel verband houden.

In onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden werden effecten op het centrale en autonome zenuwstelsel, een verhoogd lever- en niergewicht en cardiale effecten (tweedegraads atrioventriculair blok) waargenomen. Wegens de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen werden in de dierstudies geen veiligheidsgrenzen voor humane blootstelling bereikt.

Tijdens een 2 jaar durende studie van voedingscarcinogeniciteit bij ratten veroorzaakte amifampridine geringe, maar statistisch significante dosis-gerelateerde toenames in de incidentie van schwannomen in beide geslachten en van endometriumcarcinomen bij vrouwen. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend

Amifampridine was niet genotoxisch in een standaardbatterij van *in vitro* en *in vivo* tests, maar er zijn geen resultaten uit volledige carcinogeniteitsstudies beschikbaar.

Er zijn dierstudies uitgevoerd waarin de ontwikkelings- en reproductietoxiciteit van amifampridine bij ratten en konijnen werden onderzocht bij doseringen tot 75 mg/kg/dag. Bij ratten die tot 75 mg/kg/dag amifampridine kregen toegediend, werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond, en ook geen effect op de postnatale ontwikkeling of de vruchtbaarheid bij de nakomelingen van de behandelde dieren. In een perinatale/postnatale reproductiestudie bij zwangere ratten die werden behandeld met amifampridine werd een dosisgerelateerde toename van het percentage moeders met doodgeboren nakomelingen (16,7%-20%) waargenomen bij 22,5 mg/kg/dag en 75 mg/kg/dag (1,1 en 2,7 keer de dosering van 80 mg per dag bij mensen op basis van C_{max}). In een

vergelijkbare studie bij zwangere konijnen werd echter geen effect op de embryofetale levensvatbaarheid direct vóór de geboorte aangetoond bij doseringen tot 57 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal silica
Calciumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Per enkelvoudige dosis geperforeerde, thermogevormde blisterverpakkingen (thermogevormd aluminium-PVC/PVDC-laminaatpapier) met 10 tabletten.

Een doos bevat 100 tabletten, bestaande uit 10 strips met elk 10 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/601/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 2009
Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder verstrekt jaarlijkse updates over eventuele nieuwe informatie met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van het product bij patiënten met myastheen syndroom van Lambert-Eaton (LEMS).	Jaarlijks, gelijktijdig met de indiening van periodieke veiligheidsverslagen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FIRDAPSE 10 mg tabletten
amifampridine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat amifampridinesfosfaat overeenkomend met 10 mg amifampridine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/601/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FIRDAPSE

17. UNIEKE IDENTIFICATIE – 2D BARCODE

2D barcode inclusief de unieke code

18. UNIEKE IDENTIFICATIE – LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Per enkelvoudige dosis geperforeerde, thermogevormde blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FIRDAPSE 10 mg tabletten
amifampridine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

FIRDAPSE 10 mg tabletten

amifampridine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.

Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is FIRDAPSE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is FIRDAPSE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

FIRDAPSE wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met symptomen van een ziekte van de zenuwen en spieren die myastheen syndroom van Lambert-Eaton (kortweg LEMS) wordt genoemd. Bij deze ziekte is de overdracht van zenuwimpuls op de spieren aangetast, waardoor spierzwakte optreedt. De ziekte kan verband houden met bepaalde tumoren (paraneoplastische vorm van LEMS) of zonder deze tumoren voorkomen (niet-paraneoplastische vorm van LEMS).

Bij patiënten die aan deze ziekte lijden wordt een chemische stof (acetylcholine genaamd) die zenuwimpuls op de spieren overbrengt niet normaal vrijgegeven en ontvangen de spieren geen of niet alle zenuwsignalen.

FIRDAPSE werkt doordat het de vrijgifte van acetylcholine vergroot en de spieren helpt om zenuwsignalen te ontvangen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

U heeft moeilijk te beheersen astma.

U heeft epilepsie.

Samen met geneesmiddelen die de elektrische activiteit van uw hart kunnen veranderen (verlenging van het QT-interval – aantoonbaar op het electrocardiogram), zoals:

sultropride (een geneesmiddel dat wordt voorgeschreven om bepaalde gedragsstoornissen bij volwassenen te behandelen),

geneesmiddelen tegen ritmestoornissen (bijv. disopyramide),

geneesmiddelen om problemen van het spijsverteringsstelsel te behandelen (bijv. cisapride, domperidon),

geneesmiddelen om infecties te behandelen – antibiotica (bijv. rifampicine) en antischimmelmiddelen (ketoconazol)

Samen met geneesmiddelen met een therapeutische dosis die dicht bij de hoogste veilige dosis ligt. Indien u met hartproblemen bent geboren (aangeboren QT-syndroom).

Vraag bij twijfel uw arts of apotheker om advies.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Vertel het uw arts als u
lijdt aan astma,
een geschiedenis heeft van epileptische aanvallen,
lijdt aan nierproblemen,
lijdt aan leverproblemen.

Uw arts zal zorgvuldig nagaan hoe FIRDAPSE bij u werkt en zal misschien de dosis van de geneesmiddelen die u gebruikt, moeten veranderen. Ook zal de arts uw hart controleren bij de start van de behandeling en daarna jaarlijks.

Indien u aan LEMS lijdt maar geen kanker heeft, zal uw arts zorgvuldig het eventuele risico op het ontstaan van kanker door FIRDAPSE afwegen, alvorens met de behandeling te beginnen.

Vertel elke arts die u raadpleegt, dat u FIRDAPSE gebruikt.

Stop onmiddellijk de behandeling en raadpleeg uw arts in geval van:

epileptische aanvallen,
astma.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast FIRDAPSE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking hebben met FIRDAPSE als ze samen worden ingenomen. De volgende geneesmiddelen moeten niet samen met FIRDAPSE worden gebruikt: geneesmiddelen die de elektrische activiteit van uw hart kunnen veranderen (verlenging van het QT-interval – aantoonbaar op het electrocardiogram), zoals sultopride, disopyramide, cisapride, domperidon, rifampicine en ketoconazol (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”)

Het is vooral van belang dat u het aan uw arts vertelt als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, of van plan bent om deze te gebruiken:

geneesmiddelen tegen malaria (bijv. halofantrine en mefloquine),
tramadol (een pijnstillertje),
geneesmiddelen tegen depressie – tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, amoxapine),
selectieve serotonineheropnameremmers (bijv. citalopram, dapoxetine) en atypische antidepressiva (bijv. bupropion),
geneesmiddelen tegen psychische problemen (bijv. haloperidol, carbamazepine, chloorpromazine, clozapine),
geneesmiddelen om de ziekte van Parkinson te behandelen – anticholinergica (bijv. trihexylfenidyl, mesylaat), MAO-B-remmers (bijv. selegiline, deprenyl), COMT-remmers (bijv. entacapon),
geneesmiddelen om allergieën te behandelen – antihistaminica (bijv. terfenadine, astemizol, cimetidine),
geneesmiddelen om de spieren te ontspannen (bijv. mivacurium, pipercurium, suxamethonium),
kalmerende middelen (bijv. barbituraten).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

FIRDAPSE mag niet worden gebruikt als u zwanger bent. Tijdens de hele behandeling moet u effectieve anticonceptie gebruiken. Als u tijdens de behandeling ontdekt dat u zwanger bent, moet u dat onmiddellijk aan uw arts melden.

Het is niet bekend of FIRDAPSE bij mensen wordt uitgescheiden in de moedermelk. U dient met uw arts de voordelen en de risico's van het gebruik van FIRDAPSE tijdens borstvoeding tegen elkaar af te wegen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan slaperigheid, duizeligheid, epileptische aanvallen en wazig zicht veroorzaken. Dit kan een negatieve invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u deze bijwerkingen bemerkt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosis die u moet gebruiken, is door uw arts vastgesteld op basis van de ernst van uw symptomen en bepaalde genetische factoren. Deze dosis is alleen voor u geschikt.

De startdosis is 5 mg amifampridine (een halve tablet) driemaal daags (met andere woorden 15 mg per dag). Uw arts kan deze dosis langzaam verhogen, om te beginnen tot 5 mg (een halve tablet) viermaal daags (met andere woorden 20 mg per dag). Daarna kan uw arts uw dagelijkse dosis verder verhogen door om de 4 of 5 dagen 5 mg per dag (een halve tablet) toe te voegen.

De hoogst aanbevolen dosis is 60 mg per dag (met andere woorden in totaal 6 tabletten die gedurende de dag met tussenpozen moeten worden ingenomen). Een totale dagelijkse dosis van meer dan 20 mg moet in twee tot vier afzonderlijke doses worden verdeeld. U mag nooit meer dan 20 mg (2 tabletten) in één keer innemen.

De tabletten hebben een breukstreep waardoor ze in twee helften kunnen worden gebroken. De tabletten moeten met wat water worden ingeslikt en met voedsel worden ingenomen.

Patiënten met lever-/nierproblemen:

FIRDAPSE dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lever- of nierproblemen. Voor patiënten met matige of ernstige problemen met de lever- of nierfunctie wordt een startdosis van 5 mg (halve tablet) FIRDAPSE dagelijks aanbevolen. Voor patiënten met lichte lever- of nierproblemen wordt een startdosis van 10 mg (5 mg tweemaal per dag) FIRDAPSE dagelijks aanbevolen. Bij patiënten met lever- of nierproblemen dient de dosis FIRDAPSE langzamer te worden verhoogd dan bij patiënten zonder deze problemen, namelijk in stappen van 5 mg om de 7 dagen. Indien bijwerkingen optreden, moet u uw arts raadplegen omdat u dan misschien met de dosisverhoging moet stoppen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer FIRDAPSE heeft ingenomen dan u zou mogen, kunt u last krijgen van braken of buikpijn. Indien u een van deze verschijnselen bemerkt, moet u onmiddellijk contact met uw arts of apotheker opnemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent FIRDAPSE in te nemen, mag u geen dubbele dosis nemen om een vergeten dosis in te halen, maar moet u het geneesmiddel blijven gebruiken zoals uw arts heeft voorgeschreven.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als de behandeling wordt beëindigd, kunt u verschijnselen ervaren als vermoeidheid, trage reflexen en obstipatie. Stop niet met de behandeling zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met de behandeling en raadpleeg uw arts in geval van:

epileptische aanvallen,
astma.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen, die bij meer dan 1 op de 10 mensen kunnen optreden, zijn:

tintelingen en een verdoofd gevoel rond de mond en in de ledematen (zoals de handen en voeten)
verminderde tastzin of gevoel
misselijkheid
duizeligheid
meer zweten, koud zweten

Vaak voorkomende bijwerkingen, die bij maximaal 1 op de 10 mensen kunnen optreden, zijn:

maagpijn
koude handen en voeten

Andere bijwerkingen zijn:

De ernst en frequentie van de meeste bijwerkingen hangen af van de dosis die u gebruikt. De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

syndroom van Raynaud (stoornis van de bloedsomloop die de vingers en tenen aantast)
diarree
epileptische aanvallen
hoest, overmatig of stroperig slijm in de luchtwegen, astma-aanval bij astmapatiënten of patiënten met een geschiedenis van astma
wazig zien
hartritmestoornissen, snelle of onregelmatige hartslag (hartkloppingen)
zwakte, vermoeidheid, hoofdpijn
angst, slaapstoornissen, slaperigheid
chorea (bewegingsstoornis), myoklonie (spierspasmen of trekkingen)
een verhoging van bepaalde leverenzymen (transaminasen) die met een bloedtest kan worden aangetoond

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is amifampridine. Elke tablet bevat amifampridinefosfaat overeenkomend met 10 mg amifampridine.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal silica en calciumstearaat.

Hoe ziet FIRDAPSE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte, ronde tablet, plat aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

De tabletten kunnen worden verdeeld in twee gelijke helften.

Per enkelvoudige dosis geperforeerde, thermogevormde blisterverpakkingen (thermogevormd aluminium-PVC/PVDC-laminaatpapier) met 10 tabletten.

Een doos bevat 100 tabletten, bestaande uit 10 strips met elk 10 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

België

Fabrikanten

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Duitsland

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

België

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).