

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

FIRDAPSE 10 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje amifampridín fosfát, čo zodpovedá 10 mg amifampridínu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela okrúhla tableta, plochá na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké polovice.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba Lambertovho-Eatonovho myastenického syndrómu (LEMS) dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou tohto ochorenia.

#### Dávkovanie

Liek FIRDAPSE sa má podávať v rozdelených dávkach tri až štyrikrát denne. Odporúčaná úvodná dávka je 15 mg amifampridínu denne, ktorá sa každých 4 – 5 dní môže zvýšiť o 5 mg až do dosiahnutia maximálnej dávky 60 mg denne. Jednotlivé dávky nesmú prekročiť 20 mg.

Tablety sa majú užívať s jedlom. Pozri časť 5.2 s ďalšími informáciami o biodostupnosti amifampridínu v sýtom stave a nalačno.

Ak je liečba prerušená, môžu sa u pacientov vyskytnúť príznaky LEMS.

#### *Porucha funkcie obličiek alebo pečene*

Liek FIRDAPSE sa má u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene používať obozretne. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka amifampridínu 5 mg (polovica tablety) jedenkrát denne. Pre pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka amifampridínu 10 mg denne (5 mg dvakrát denne). Dávky u týchto pacientov sa majú titrovať pomalšie ako u pacientov bez poruchy funkcie obličiek alebo pečene, u ktorých sa dávky zvyšujú o 5 mg každých 7 dní. Ak sa prejaví akýkoľvek nežiaduci účinok, stúpajúca titrácia dávky sa má prerušiť (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť FIRDAPSE u detí vo veku 0 až 17 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Len na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;  
epilepsia;  
nekontrolovaná astma;  
súbežné používanie sultopridu (pozri časti 4.5 a 5.1);  
súbežné používanie liekov s úzkym terapeutickým oknom (pozri časť 4.5);  
súbežné používanie liekov so známym potenciálom spôsobovať predĺženie intervalu QTc;  
u pacientov s kongenitálnym syndrómom dlhého intervalu QT (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Porucha funkcie obličiek a pečene

Farmakokinetické vlastnosti amifampridínu sa vyhodnocovali v štúdií fázy 1 s jednorazovou dávkou u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne štúdie. Vzhľadom na riziko značne zvýšenej expozície lieku sa pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene musia pozorne sledovať. Dávka amifampridínu sa má titrovať pomalšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene ako u pacientov s normálnou funkciou týchto orgánov. Stúpajúca titrácia dávky sa má prerušiť, keď sa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok (pozri časť 4.2).

#### Záchvaty

Expozícia amifampridínu je spojená so zvýšeným rizikom epileptických záchvatov. Riziko záchvatov závisí od dávky a je zvýšené u pacientov s rizikovými faktormi, ktoré znižujú epileptický prah, vrátane používania lieku v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že znižujú epileptický prah (pozri časť 4.5). V prípade záchvatu treba liečbu prerušiť.

#### Riziko karcinogenity

Počas 2-ročnej štúdie karcinogenity prostredníctvom diéty boli pozorované benígne a malígne schwannómy u potkanov liečených amifampridínom (pozri časť 5.3). V štandardných skupinách testov *in vitro* a *in vivo* sa amifampridín sa neprejavil ako genotoxický. Korelácia medzi použitím amifampridínu a vývinom tumorov u ľudí v súčasnosti nie je známa.

Schwannómy sú väčšinou benígne a asymptomatické. Môžu sa vyskytovať na mnohých miestach, a preto sa môže meniť aj ich klinický obraz. Diagnózu schwannómu treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa prejavujú symptómy, ako je zhrtená masa bolestivá na pohmat alebo symptómy podobné kompresívnej neuropatii. Schwannómy zvyčajne rastú pomaly a môžu existovať niekoľko mesiacov až niekoľko rokov bez toho, že by sa symptomaticky prejavili. U každého pacienta, u ktorého sa vyskytne schwannóm, sa má prehodnotiť prínos pokračujúcej liečby amifampridínom.

Amifampridín sa má používať opatrne u pacientov so zvýšeným rizikom výskytu schwannómov, ako u pacientov s anamnézou takých nádorov, neurofibromatózy 2. typu alebo schwannomatózy.

#### Účinky na srdce

Na začiatku liečby a potom raz za rok je indikované klinické a elektrokardiografické (EKG) sledovanie. V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich srdcové arytmie sa má ihneď vykonať EKG.

#### Súbežné ochorenia

Pacientov treba upozorniť, že o užívaní tohto lieku musia informovať každého lekára, s ktorým sa radia, pretože možno bude potrebné pozorne sledovať súbežné ochorenie, najmä astmu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakokinetické interakcie

*Lieky, ktoré sa vylučujú prostredníctvom metabolizmu alebo aktívnej sekrécie*

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch amifampridínu na metabolizmus alebo aktívnu sekréciu iných liekov. Špeciálnu pozornosť je preto potrebné venovať pacientom podstupujúcim súbežnú liečbu pomocou liekov, ktoré sa vylučujú prostredníctvom metabolizmu alebo aktívnej sekrécie. Ak je to možné, odporúča sa sledovanie. V prípade potreby sa upraví dávka súbežne podávaného lieku. Súbežné používanie liekov s úzkym terapeutickým oknom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

*Látky, ktoré sú silnými inhibítormi enzýmov metabolizujúcich lieky (pozri časť 5.2)*

Silné inhibítory enzýmu cytochrom P450 (CYP450), napríklad cimetidín a ketokonazol, pravdepodobne nemôžu inhibovať metabolizmus amifampridínu ľudskými N-acetyl-transferázovými (NAT) enzýmami, čo vedie k zvýšenej expozícii amifampridínu. Výsledky zo štúdie *in vitro* inhibície CYP450 ukazujú, že je nepravdepodobné, že amifampridín zohráva úlohu v klinických medziliekových interakciách na báze metabolizmu súvisiacich s inhibíciou CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 metabolizmu súbežne podávaných liečiv. Bez ohľadu na to, ak sa začne liečba silným inhibítorom enzýmov alebo renálnym transportérom, pacientov je potrebné pozorne sledovať na nežiaduce účinky. Keď sa liečba silným inhibítorom preruší, u pacientov sa má sledovať účinnosť, pretože možno bude potrebné zvýšiť dávku amifampridínu.

*Látky, ktoré sú silnými induktormi enzýmov metabolizujúcich lieky (pozri časť 5.2)*

Výsledky zo štúdií *in vitro* naznačujú, že existuje nízky potenciál pre medziliekové interakcie vzhľadom na enzýmovú indukciu enzýmov CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 amifampridínom.

#### Farmakodynamické interakcie

V súvislosti s farmakodynamickými vlastnosťami amifampridínu je kontraindikované súbežné používanie lieku so sultopridom alebo inými liečivami, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QT (napr. dizopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicín a ketokonazol), pretože táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej tachykardie, najmä tzv. *torsade de pointes* (pozri časti 4.3 a 5.1).

#### Kombinácie vyžadujúce opatrenia pri používaní

*Lieky, o ktorých je známe, že znižujú epileptický prah*

Súbežné používanie amifampridínu a látok, o ktorých je známe, že znižujú epileptický prah, môže viesť k zvýšenému riziku záchvatov. Vzhľadom na závažnosť súvisiacich rizík je potrebné dôkladne zvážiť rozhodnutie súbežne podávať prokonvulzívum alebo látky znižujúce epileptický prah. K týmto látkam patrí väčšina antidepresív (tricyklické antidepresíva, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), neuroleptiká (fenotiazíny a butyrofenóny), meflochín, bupropion a tramadol (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť

#### *Lieky s atropínovým účinkom*

Súbežné používanie amifampridínu s liekmi, ktoré majú atropínový účinok, môže znížiť účinok obidvoch účinných látok a má sa to zväžiť. Lieky s atropínovým účinkom zahŕňajú tricyklické antidepresíva, väčšinu H1 atropínových antihistaminík, anticholínergické lieky, lieky proti Parkinsonovej chorobe, atropínové antispasmodiká, dizopyramid, fenotiazínové neuroleptiká a klozapín.

#### *Lieky s cholínergickým účinkom*

Súbežné používanie amifampridínu a liekov s cholínergickým účinkom (napr. priame alebo nepriame inhibitory cholinesterázy) môže viesť k zvýšenému účinku obidvoch liekov a má sa zväžiť.

#### *Nedepolarizujúce svalové relaxanciá*

Súbežné používanie amifampridínu a liekov s nedepolarizujúcim účinkom na uvoľnenie svalov (napr. mivakurium, piperkurium) môže viesť k zníženému účinku obidvoch liekov a má sa zväžiť.

#### *Depolarizujúce svalové relaxanciá*

Súbežné používanie amifampridínu a liekov s depolarizujúcim účinkom na uvoľnenie svalov (napr. suxametonium) môže viesť k zníženému účinku obidvoch liekov a má sa zväžiť.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

FIRDAPSE sa nemá užívať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom FIRDAPSE. Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku amifampridínu. Amifampridín nepreukázal žiadny účinok na embryofetálnu životaschopnosť a vývoj u králikov; avšak u potkanov bolo pozorované zvýšenie počtu matiek rodiacich mŕtve potomstvo (pozri časť 5.3).

### Laktácia

Nie je známe, či sa amifampridín vylučuje do ľudského materského mlieka. Dostupné údaje reprodukcie zvierat preukázali prítomnosť amifampridínu v mlieku dojčiacich matiek. Hodnotenie dojčenia neonatálnych zvierat nepreukázalo žiadne údaje o nežiaducich reakciách, keď sú vystavené amifampridínu prostredníctvom materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť/ prerušiť liečbu liekom FIRDAPSE sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

K dispozícii sú predklinické údaje o bezpečnosti týkajúce sa účinkov amifampridínu na reprodukčné funkcie. Nebolo pozorované žiadne zhoršenie fertility v predklinických štúdiách s amifampridínom (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

V dôsledku nežiaducich účinkov, ako je napríklad ospalosť, závraty, kŕče a neostré videnie, môže mať amifampridín malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám patria parestézie (napríklad periférna a peribukálna parestézia) a gastrointestinálne poruchy (napríklad epigastralgia, hnačka, nauzea a bolesť brucha). Intenzita a výskyt väčšiny nežiaducich reakcií závisí od dávky.

V tabuľke č.1 sú uvedené hlásené nežiaduce reakcie spojené s podávaním amifampridínu.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Frekvencie boli odhadované na základe klinickej štúdie pre hodnotenie účinkov amifampridínu na srdcovú repolarizáciu pri jedinej dávke 30 mg alebo 60 mg u zdravých dobrovoľníkov.

**Tabuľka č. 1: Nežiaduce reakcie hlásené s liekom FIRDAPSE**

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Preferovaný termín MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>
Psychické poruchy	poruchy spánku, úzkosť	neznáme
Poruchy nervového systému	kľče, chorea, myoklónia, ospalosť, slabosť, únava, bolesť hlavy	neznáme
	závraty <sup>1</sup> , hypostézia <sup>1</sup> , parestézia <sup>1</sup>	veľmi časté
Poruchy oka	neostré videnie	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	poruchy srdcového rytmu, palpitácie	neznáme
Poruchy ciev	Raynaudov syndróm	neznáme
	studené končatiny <sup>1</sup>	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchiálna hypersekrecia, astmatický záchvat v prípade astmatických pacientov alebo pacientov s astmou v anamnéze, kašeľ	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hypostézia v ústach <sup>1</sup> , parestézia v ústach <sup>1</sup> , periférne a peribukálne parestézie, nauzea <sup>1</sup>	veľmi časté
	bolesť brucha	časté
	hnačka, epigastralgia (bolesti v nadbruší)	neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (transamináz)	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	hyperhidróza <sup>1</sup> , studený pot <sup>1</sup>	veľmi časté

<sup>1</sup> Nežiaduce reakcie hlásené v klinickej štúdií na zhodnotenie účinkov amifampridínu na srdcovú repolarizáciu pri jednej 30 mg alebo 60 mg dávke u zdravých dobrovoľníkov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

S predávkovaním je málo skúseností. Prejavy akútneho predávkovania zahŕňajú vracanie a bolesť brucha. V prípade predávkovania musí pacient prerušiť liečbu. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Podľa klinickej indikácie sa má poskytnúť podporná starostlivosť, vrátane pozorného sledovania vitálnych funkcií.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné lieky na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX05.

#### Mechanizmus účinku

Amifampridín blokuje draslíkové kanály závislé od napätia, a tým predlžuje depolarizáciu presynaptickej bunkovej membrány. Predĺženie akčného potenciálu uľahčuje transport vápnika do nervového zakončenia. Výsledné zvýšenie vnútrobunkových koncentrácií vápnika uľahčuje exocytózu vezikúl obsahujúcich acetylcholín, čo zasa uľahčuje neuromuskulárny prenos.

Tým sa zvyšuje svalová sila a amplitúdy zloženého akčného potenciálu svalu (CMAP) v kľude s celkovým posudzovaným priemerným rozdielom 1,69 mV (95 % IS; 0,60 až 2,77).

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický profil amifampridínu sa skúmal pre veľké množstvo dávok. V jednej perspektívnej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdiu zahŕňajúcej 26 pacientov s Lambertovým-Eatonovým myastenickým syndrómom sa nahlásila klinická účinnosť amifampridínu pri štandardnej odporúčanej maximálnej dávke 60 mg/deň (Sanders a kol. 2000). V ďalších dvoch štúdiách zahŕňajúcich celkovo 57 pacientov s LEMS sa hlásili údaje o vyšších dávkach amifampridínu. McEvoy a kol. (1989) hlásili údaje z krátkodobej štúdie zahŕňajúcej 12 pacientov s LEMS, z ktorých vyplynulo, že podávanie amifampridínu v dávkach do 100 mg/deň počas 3 dní je účinné pri liečbe autonómnych a motorických symptómov LEMS. Sanders a kol. (1998) prezentovali údaje o účinnosti a bezpečnosti amifampridínovej liečby v dávkach do 100 mg/deň u 45 pacientov s LEMS, ktorí boli liečení priemerne 31 mesiacov. Vyššie dávky, maximálne do 80 mg/deň, môžu byť preto za mimoriadnych okolností prínosom, keď sa náležite sleduje bezpečnosť. Pri titrácii dávky zo 60 mg/deň na 80 mg/deň sa odporúča postupné zvyšovanie o 5 mg každých 7 dní. Stúpajúca titrácia dávky sa má prerušiť, keď sa objaví akákoľvek nežiaduca reakcia alebo abnormalita na EKG.

Účinnok jednorazovej dávky amifampridín fosfátu 30 mg alebo 60 mg sa použil na zhodnotenie vzťahu farmakokinetiky a QTc koncentrácie lieku pri expozícii srdcovej repolarizácie u zdravých dobrovoľníkov. Toto hodnotenie sa uskutočnilo v 1. fáze dvojito zaslepenej, randomizovanej, skríženej štúdie zameranej na definovanie účinkov amifampridín fosfátu na EKG v týchto dávkach v porovnaní s placebom a moxifloxacinom (pozitívna kontrola) u zdravých mužov a žien, u ktorých dochádza k pomalej acetylácii (n = 52). Amifampridín fosfát nemal žiaden vplyv na srdcovú frekvenciu, atrioventrikulárne vedenie, ani na srdcovú depolarizáciu na základe meraní srdcovej frekvencie, dĺžky intervalu PR a QRS. Po podaní amifampridín fosfátu nedošlo u žiadneho účastníka k novým klinicky relevantným morfológickým zmenám na EKG. Na základe hodnotenia pomocou intervalu QTc nebol pozorovaný žiadny vplyv amifampridín fosfátu na srdcovú repolarizáciu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti amifampridín fosfátu sa u pacientov s LEMS vykonala dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s randomizovaným vysadením lieku u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších (n = 26). Pacienti sa pred randomizáciou udržiavali stabilnou dávkou v nemennej frekvencii podávania minimálne 7 dní. V tejto štvordňovej štúdiu boli pacienti randomizovaní (1:1), pričom sa pacientom počas Dňa 0 podal amifampridín fosfát (v optimálnej dávke

pre pacienta) alebo placebo. Východiskové hodnoty sa získali v Deň 0. Primárnymi koncovými výsledkami boli zmeny vzhľadom na východiskovú hodnotu (Change from baseline – CFB) v skóre celkového účinku na pacienta (Patient Global Impression – SGI) a Kvantitatívne stanovenie Mysténia gravis (Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)) v Deň 4. Sekundárnym koncovým výsledkom účinnosti bola zmena vzhľadom na východiskovú hodnotu v Deň 4 v rámci CGI-I skóre, určená ošetrujúcimi lekármi. Pacienti mohli užívať stabilnú dávku periférne účinkujúcich inhibítorov cholínesterázy alebo kortikosteroidov. Pacienti, ktorí sa nedávno podrobili imunomodulačnej terapii (napr. podávaniu azatioprínu, mykofenolátu, cyklosporínu), ktorí dostávali rituximab, imunoglobulín G intravenózne alebo ktorí sa podrobili plazmaferéze, boli zo štúdie vylúčení. Priemerný vek pacientov bol 55,5 roka (rozsah: 31 až 75 rokov), pričom 62 % z nich boli ženy a 38 % muži.

Po 4 dňoch dvojito zaslepeného obdobia vysadenia si pacienti liečení amifampridín fosfátom udržali svalovú silu, u pacientov, ktorým sa podávalo placebo, došlo k zhoršeniu svalovej sily. Pozorované priemerné rozdiely zmeny celkovej hodnoty QMG a SGI vzhľadom na východiskovú hodnotu pri rôznych postupoch liečby bol -6,54 (95 % CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) a 2,95 (95 % CI: 1,53, 4,38; p=0,0003), obe štatisticky významné v prospech amifampridín fosfátu. Okrem toho, lekármi určené skóre CGI-I v Deň 4 ukázalo výrazné zlepšenie u pacientov, u ktorých pokračovalo podávanie amifampridín fosfátu, oproti pacientom, ktorým sa podávalo placebo (p=0,0020).

*Súhrn zmien v rámci primárnych a sekundárnych výsledných účinností vzhľadom na východiskové hodnoty*

Hodnotenie	Amifampridín (n=13)	Placebo (n=13)
<b>Skóre QMG<sup>a</sup></b>		
Priemer metódy najm. štvorcov <sup>d</sup>	0,00	6,54
Rozdiel Priemeru metódy najm. štvorcov (95 % CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-hodnota <sup>d</sup>	0,0004	
<b>SGI Skóre<sup>b</sup></b>		
Priemer metódy najm. štvorcov <sup>d</sup>	-0,64	-3,59
Rozdiel Priemeru metódy najm. štvorcov (95 % CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-hodnota <sup>d</sup>	0,0003	
<b>CGI-I Skóre<sup>c</sup></b>		
Priemer (štand. odchýlka)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-hodnota <sup>e</sup>	0,0020	

<sup>a</sup> Rozsah skóre celkovej hodnoty QMG 0 – 39, 13 položiek, 0 – 3 body na celý test. Čím viac bodov = horšie príznaky.

<sup>b</sup> SGI je 7-bodová stupnica, prostredníctvom ktorej sa hodnotí celkový dojem účinkov ošetrenia počas štúdie (1=veľmi zlé až 7=mierne).

<sup>c</sup> CGI-I je 7-bodová stupnica založená na zmenách symptómov, správania a funkčných schopností (1=veľmi výrazné zlepšenie až 7=veľmi výrazné zhoršenie).

<sup>d</sup> CFB pre celkové QMG skóre bolo modelované ako odozva s termínmi pevne určených účinkov ošetrenia a QMG pri východiskovej hodnote.

<sup>e</sup> p-hodnota založená na Wilcoxonovom teste rozsahu pre rozdiely ošetrenia.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti



## Absorpcia

Perorálne podávaný amifampridín sa u ľudí rýchlo absorbuje a dosahuje maximálne koncentrácie v plazme za 0,6 až 1,3 hodiny (stredné hodnoty).

U ľudí sú rýchlosť a rozsah absorpcie amifampridínu ovplyvnené potravou (pozri tabuľku 2). Došlo k zníženiu  $C_{max}$  a AUC a k predĺženiu času do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií, keď bol amifampridín fosfát podávaný so stravou v porovnaní s podávaním bez stravy. Pri podávaní so stravou sa pozorovalo 2-násobné predĺženie času do dosiahnutia  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Podobne boli hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  vyššie v stave nalačno v porovnaní so sýtim stavom. Celkovo strava spomaľovala a znižovala absorpciu amifampridínu znížením  $C_{max}$  priemerne o ~44% a znižovala expozíciu AUC o ~20% na základe geometrického priemeru (nalačno v pomere k sýtemu stavu).

Zjavné rozdiely medzi plazmatickým polčasom konečnej eliminácie boli 3-4-násobné medzi subjektmi v štúdiu účinkov stravy. Biodostupnosť je približne 93-100% na základe izolovaní nemetabolizovaného amifampridínu a hlavného 3-N-acetylovaného metabolitu amifampridínu v moči.

**Tabuľka č. 2: PK parametre pre amifampridín u sýtych a nalačno subjektov po podaní jednej perorálnej dávky amifampridín fosfátu**

<b>Amifampridín 20 mg</b>	<b><math>C_{max}</math> (ng/ml) stredný (S.D.), rozsah</b>	<b><math>AUC_{0-\infty}</math> (ng·h/ml) stredný (S.D.), rozsah</b>	<b><math>T_{max}</math> (h) stredný (S.D.), rozsah</b>	<b><math>t_{1/2}</math> (h) stredný (S.D.), rozsah</b>
Nalačno (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
Sýty* (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

\* Po požití štandardizovaného jedla s vysokým obsahom tuku

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi bola systémová expozícia amifampridínu značne ovplyvnená celkovou metabolickou acetylačnou aktivitou NAT enzýmov a NAT2 genotypom. NAT gény sú vysoko polymorfné a vedú k fenotypom s rozdielnou rýchlosťou acetylačnej aktivity, od pomalej po rýchlu. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi boli osoby s rýchlou acetylačnou aktivitou definované ako osoby s metabolickou rýchlosťou kofeínu >0,3 a s pomalou acetylačnou aktivitou ako osoby s metabolickou rýchlosťou kofeínu <0,2. V skupine osôb s pomalou acetylačnou aktivitou bola expozícia amifampridínu výrazne vyššia ako u osôb s rýchlou acetylačnou aktivitou. Štatisticky výrazné rozdiely vo farmakokinetických parametroch amifampridínu  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  a zdanlivého klírens sa pozorovali medzi osobami s rýchlou a pomalou acetylačnou aktivitou pri všetkých dávkach. V rámci tejto štúdie vykázali osoby s pomalou acetylačnou aktivitou viac nežiaducich reakcií ako osoby s rýchlou acetylačnou aktivitou. Bezpečnostný profil v rámci tejto štúdie sa zhoduje s nežiaducimi reakciami pozorovanými u pacientov užívajúcich amifampridín.

**Tabuľka č. 3: Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov amifampridínu u zdravých osôb po podaní jednej perorálnej dávky (5-30mg) osobám s pomalým a rýchlym acetylačným fenotypom**

<b>Amifampridín dávka (mg)</b>	<b>5</b>		<b>10</b>		<b>20</b>		<b>30</b>	
	<b>Počet osôb (N)</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
Acetylačný fenotyp	rýchly	pomalý	rýchly	pomalý	rýchly	pomalý	rýchly	pomalý

<b>Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov amifampridínu</b>								
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T <sub>max</sub> (hod)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t <sub>1/2</sub> (hod)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Priemerná acetylačná rýchlosť kofeínu u týchto 12 osôb užívajúcich štyri vzrastajúce dávky bola 0,408 u osôb s rýchlou acetylačnou aktivitou a 0,172 u osôb s pomalou acetylačnou aktivitou

### Distribúcia

Distribúcia amifampridínu sa študovala na potkanoch. Po perorálnom podaní rádiom označeného [<sup>14</sup>C] amifampridínu sa rádioaktívny materiál rýchle absorboval z gastrointestinálneho traktu a široko sa distribuoval v celom tele. Koncentrácie v tkanivách sú všeobecne podobné alebo vyššie ako koncentrácie v plazme s najvyššou koncentráciou vo vylučovacích orgánoch (pečeň, obličky a gastrointestinálny trakt) a v niektorých tkanivách s glandulárnou funkciou (slzná, slinná, hlienová, podmozgová a štítna žľaza).

### Biotransformácia

Štúdie *in vitro* a *in vivo* u ľudí ukazujú, že amifampridín sa metabolizuje na jediný hlavný 3-N-acetylovaný metabolit amifampridínu.

### Eliminácia

U ľudí sa 93,2 % až 100 % amifampridínu vylučuje do moču do 24 hodín po podaní amifampridínu (19 %) a 3-N-acetylovaný metabolit amifampridínu (74,0 % až 81,7 %). Plazmatický polčas eliminácie je približne 2,5 hodiny u amifampridínu a 4 hodiny u 3-N-acetylovaného metabolitu amifampridínu.

Celkový klírens amifampridínu je sprostredkovaný hlavne metabolizmom N-acetylácie a acetylačný fenotyp má vyšší vplyv na metabolizmus a elimináciu amifampridínu u jednotlivcov, ako eliminácia obličkami (pozri tabuľku 4).

### Porucha funkcie obličiek

Expozícia amifampridínu bola vo všeobecnosti vyššia u osôb s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek, avšak fenotyp NAT2 mal väčší vplyv na expozíciu amifampridínu u jednotlivcov, než ich stav funkcie obličiek (pozri tabuľku 4). Expozícia amifampridínu podľa AUC<sub>0-∞</sub> bola až 2-násobne vyššia u osôb so spomalenou acetyláciou a až 3-násobne vyššia u osôb s rýchlou acetyláciou s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Expozícia podľa C<sub>max</sub> bola len okrajovo ovplyvnená poruchou funkcie obličiek nezávisle od acetylačného stavu.

Oproti tomu boli úroveň expozície 3-N-acetylovanému metabolitu ovplyvnené vo vyššej miere poruchou funkcie obličiek v porovnaní s amifampridínom. Expozícia 3-N-acetylovanému metabolitu podľa AUC<sub>0-∞</sub> bola až 6,8-násobne vyššia u osôb so spomalenou acetyláciou a až 4-násobne vyššia u osôb s rýchlou acetyláciou s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Expozícia podľa C<sub>max</sub> bola len okrajovo ovplyvnená poruchou funkcie obličiek nezávisle od acetylačného stavu. Aj keď metabolit nie je aktívny na draslíkových kanáloch, možné mimocielové účinky spôsobené akumuláciou nie sú známe.

**Tabuľka č. 4: Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov amifampridínu po podaní jednej perorálnej dávky (10 mg) osobám s pomalým a rýchlym acetylačným fenotypom s normálnou funkciou a s poruchou funkcie obličiek**

Stav funkcie obličiek	Normálna funkcia		Lahká porucha		Stredne ťažká porucha		Ťažká porucha	
Osoby (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotyp NAT2	Rýchly	Pomalý	Rýchly	Pomalý	Rýchly	Pomalý	Rýchly	Pomalý
Priemerné farmakokinetické parametre amifampridínu								
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T <sub>max</sub> (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t <sub>1/2</sub> (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Priemerné farmakokinetické parametre 3-N-acetyl amifampridínu								
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C <sub>max</sub> (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T <sub>max</sub> (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t <sub>1/2</sub> (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

#### Porucha funkcie pečene

O farmakokinetike amifampridínu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Pediatrická populácia

O farmakokinetike amifampridínu u pediatrických pacientov nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 4.2).

Vplyv veku na farmakokinetiku amifampridínu sa neskúmal.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti na potkanoch sa pri dávke do 10 mg/kg nepozorovali žiadne účinky súvisiace s dýchacím systémom a pri dávke do 40 mg/kg žiadne účinky súvisiace s centrálnou nervovou sústavou.

V štúdiách týkajúcich sa toxicity vykonávaných na potkanoch a psoch sa pri opakovaných dávkach pozorovali účinky na centrálnu a autonómnu nervovú sústavu, zvýšené hmotnosti obličiek a pečene a účinky na srdce (atrioventrikulárny blok 2. stupňa). V štúdiách na zvieratách sa v dôsledku citlivosti použitých živočíšnych modelov nedosiahli žiadne rozdiely v bezpečnosti pre expozíciu človeka.

Počas 2-ročnej štúdie karcinogenity prostredníctvom diéty amifampridín spôsobil malé, ale štatisticky významné, od dávky závislé, zvýšenie výskytu schwannómov u oboch pohlaví, a zvýšenie endometrických karcinómov u samíc. Klinický význam týchto výsledkov nie je známy.

Amifampridín nebol v štandardnej skupine testov *in vitro* a *in vivo* genotoxický, ale výsledky úplných štúdií karcinogenity nie sú dostupné.

Štúdie na zvieratách hodnotiace reprodukčnú a vývojovú toxicitu amifampridínu boli vykonávané u potkanov a králikov v dávkach až 75 mg/kg/deň. Amifampridín nemal žiadnu nežiaducu reakciu na fertilitu samcov alebo samíc potkanov pri dávkach až do 75 mg/kg/deň a nemal žiadny účinok na postnatálny vývoj a fertilitu, ktorá bola pozorovaná na potomkoch liečených zvierat. V perinatálnej/postnatálnej štúdiu zameranej na reprodukciu u gravidných potkanov liečených amifampridínom, zvýšenie v závislosti od dávky v percente matiek s mŕtvo narodenými potomkami (16,7 % - 20 %) bolo pozorované pri 22,5 mg/kg/deň a 75 mg/kg/deň (1,1 a 2,7 krát 80 mg v dennej dávke u ľudí na základe  $C_{max}$ ). Avšak, v podobnej štúdiu na gravidných králikoch nebol pozorovaný žiadny účinok na embryofetálnu životaschopnosť pri hodnotení tesne pred narodením v dávkach až 57 mg/kg/deň.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Mikrokryštalická celulóza  
Bezvodý koloidný oxid kremičitý  
Stearan vápenatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Perforované blistre tvarované teplom s jednotkovou dávkou (laminované fólie tvarované teplom z hliníka/PVC/PVDC) obsahujúce 10 tabliet.

Jedna škatuľka obsahuje 100 tabliet v 10 stripoch, pričom každý strip obsahuje 10 tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480

1050 Bruxelles  
Belgicko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/09/601/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. decembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

EXCELLA GmbH & Co. KG  
Nürnbergger Strasse 12  
90537 Feucht  
Nemecko

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predkladanie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES v znení neskorších predpisov, uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

## **E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Vytvoriť register pacientov s Lambertovým-Eatonovým syndrómom, ako je definované v RMP, a tiež zaviesť opatrenia na dosiahnutie účinnosti.	Výročné správy: Ako súčasť každoročného vyhodnocujúceho dokumentu



**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

FIRDAPSE 10 mg tablety  
amifampridín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna tableta obsahuje amifampridín fosfát, čo zodpovedá 10 mg amifampridínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/09/601/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

FIRDAPSE

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

Perforované blistre tvarované teplom obsahujúce jednotkovú dávku

**1. NÁZOV LIEKU**

FIRDAPSE 10 mg tablety  
amifampridín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SERB S.A.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### **FIRDAPSE 10 mg tablety**

amifampridín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je FIRDAPSE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete FIRDAPSE
3. Ako užívať FIRDAPSE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať FIRDAPSE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je FIRDAPSE a na čo sa používa**

FIRDAPSE sa používa na liečbu príznakov ochorenia nervov a svalov u dospelých, ktoré sa nazýva Lambertov-Eatonov myastenický syndróm (ďalej len „LEMS“). Toto ochorenie je porucha postihujúca prenos nervových impulzov do svalov, čo vedie k svalovej slabosti. Ochorenie môže byť spojené s určitými typmi tumorov (paraneoplastická forma LEMS), ale nemusí byť spojené s týmito tumorami (neparaneoplastická forma LEMS).

U pacientov trpiacich týmto ochorením sa neuvoľňuje chemická látka, ktorá sa nazýva acetylcholín a ktorá vedie nervové impulzy do svalov, a sval neprijíma niektoré alebo žiadne nervové signály.

Liek FIRDAPSE účinkuje tak, že zvyšuje uvoľňovanie acetylcholínu a pomáha svalom prijímať nervové signály.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete FIRDAPSE**

#### **Neužívajte FIRDAPSE:**

ak ste alergický na amifampridín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

ak máte nekontrolovanú astmu

ak ste epileptik

súčasne s liekmi, ktoré môžu zmeniť elektrickú aktivitu vášho srdca (predĺženie intervalu QT – zistí sa na elektrokardiograme), ako sú:

sultroprid (liek predpísaný na liečbu určitých porúch správania u dospelých)

liek na liečbu srdcovej arytmie (napr. dizopyramid)

lieky na liečbu tráviacich problémov (napr. cisaprid, domperidon)

lieky na liečbu infekcií – antibiotiká (napr. rifampicín) a fungicídy (napr. ketokonazol) súčasne s liekmi, ktorých terapeutická dávka sa približuje k maximálnej bezpečnej dávke ak máte vrodené srdcové problémy (vrodený syndróm QT)

Ak máte akékoľvek pochybnosti, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať liek FIRDAPSE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

Povedzte svojmu lekárovi, keď máte:

astmu

záchvaty v anamnéze (kŕče)

problémy s obličkami

problémy s pečeňou

Váš lekár bude pozorne sledovať, ako FIRDAPSE účinkuje, a možno bude potrebné zmeniť dávkovanie užívaných liekov. Lekár bude tiež na začiatku vašej liečby, a potom raz za rok, sledovať vaše srdce.

Ak máte LEMS, ale nemáte rakovinu, váš lekár pred začatím liečby liekom FIRDAPSE dôkladne vyhodnotí potenciálne riziko rakoviny.

Povedzte každému lekárovi, s ktorým sa radíte, že užívate liek FIRDAPSE.

### **Zastavte liečbu a ihneď sa obráťte na svojho lekára v prípade:**

záchvatov (kŕče)

astmy

### **Iné lieky a FIRDAPSE**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky sa môžu vzájomne ovplyvňovať s liekom FIRDAPSE, keď sú užívané súčasne.

Nasledujúce lieky sa nesmú kombinovať s liekom FIRDAPSE:

Lieky, ktoré môžu zmeniť elektrickú aktivitu vášho srdca (predĺženie QT intervalu - zistiteľné na elektrokardiograme), napr. sultoprid, dizopyramid, cisaprid, domperidón, rifampicín, a ketokonazol (pozri „Neužívajte FIRDAPSE“)

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov alebo plánujete začať užívať nasledujúce lieky, je mimoriadne dôležité, aby ste o tom informovali svojho lekára:

lieky na maláriu (napr. halofantrín a meflochín);

tramadol (liek proti bolesti);

antidepresíva – tricyklické antidepresíva (napr. klomipramín, amoxapín), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (napr. citalopram, dapoxetín) a atypické antidepresíva (napr. bupropion);

lieky na duševné problémy (napr. haloperidol, karbamazapín, chlórpromazín, klozapín);

lieky na liečbu Parkinsonovej choroby – anticholinergické lieky (napr. trihexylfenidyl, mesylát),

inhibítory MAO-B (napr. selegilín, deprenyl), inhibítory COMT (napr. entakapon);

lieky na liečbu alergií – antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, cimetidín);

lieky na uvoľnenie svalov – (napr. mivakurium, piperkurium, suxametonium);

sedatíva (napr. barbituráty).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.



FIRDAPSE sa nemá užívať počas tehotenstva. Počas celej liečby musíte používať účinnú antikoncepciu. Keď počas liečby zistíte, že ste tehotná, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Nie je známe, či sa FIRDAPSE vylučuje do ľudského mlieka. Je potrebné, aby ste spolu so svojim lekárom prekonzultovali riziká a prínosy pri pokračujúcej liečbe liekom FIRDAPSE počas dojčenia.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek môže spôsobiť ospalosť, závraty, záchvaty (kŕče) a neostré videnie, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Ak máte tieto vedľajšie účinky, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

### **3. Ako užívať FIRDAPSE**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávku, ktorú máte užívať, určil lekár na základe intenzity vašich príznakov a určitých genetických faktorov. Táto dávka je určená len pre vás.

Úvodná dávka je 5 mg amifampridínu (pol tablety) trikrát denne (t. j. 15 mg denne). Váš lekár môže túto dávku pomaly zvýšiť najprv na 5 mg (pol tablety) štyrikrát denne (t. j. 20 mg denne). Váš lekár potom môže každé 4 alebo 5 dní ďalej zvyšovať vašu celkovú dennú dávku pridaním 5 mg (pol tablety) denne.

Maximálna odporúčaná dávka je 60 mg denne (t. j. za deň sa v určitých intervaloch užije celkovo šesť tabliet). Celková denná dávka vyššia ako 20 mg sa má rozdeliť na dve až štyri jednotlivé dávky. Jednotlivé dávky nesmú prekročiť 20 mg (dve tablety).

Tablety majú deliacu ryhu, ktorá umožňuje rozlomiť ich na polovicu. Tablety sa majú užívať s jedlom, prehltnúť a zapíť vodou.

#### **Pacienti, ktorí majú problémy s pečeňou/obličkami:**

FIRDAPSE sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo s pečeňou. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka lieku FIRDAPSE 5 mg (polovica tablety) denne. Pre pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka lieku FIRDAPSE 10 mg denne (5 mg dvakrát denne). U týchto pacientov sa dávka FIRDAPSE má zvyšovať pomalšie ako u pacientov, ktorí nemajú problémy s pečeňou alebo obličkami, a dávka sa má každých 7 dní zvýšiť o 5 mg. Ak sa vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, prosím, obráťte sa na svojho lekára, pretože možno bude potrebné ukončiť zvyšovanie dávky.

#### **Ak užijete viac lieku FIRDAPSE, ako máte:**

Ak užijete viac lieku FIRDAPSE, ako máte, možno sa u vás vyskytne vracanie alebo bolesť brucha. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Ak zabudnete užiť liek FIRDAPSE**

Ak zabudnete užiť liek FIRDAPSE, neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale pokračujte v liečbe tak, ako vám predpísal lekár.

#### **Ak prestanete užívať FIRDAPSE**

Keď sa liečba ukončí, možno budete mať také príznaky, ako je únava, spomalené reflexy a zápcha. Nezastavujte liečbu bez porady so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Ukončite liečbu a ihneď sa obráťte na svojho lekára v prípade:**

záchvatov (kŕče)  
astmy

##### **Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb sú:**

pichanie a necitlivosť v okolí úst a v končatinách (napríklad v chodidlách a rukách)  
zhoršenie hmatu alebo citlivosti  
nevoľnosť (nauzea)  
závraty  
zvýšené potenie, studený pot

##### **Časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb sú:**

bolesť žalúdka  
studené ruky a chodidlá

##### **Ďalšie vedľajšie účinky sú:**

Intenzita a výskyt väčšiny vedľajších účinkov závisí od dávky, ktorú užívate. Boli tiež hlásené nasledujúce nežiaduce účinky (frekvencie sa z dostupných údajov nedajú odhadnúť):  
Raynaudov syndróm (obehová porucha postihujúca prsty na nohách a rukách)  
hnačka  
záchvaty (kŕče)  
kašeľ, hojný alebo viskózný hlien v dýchacích cestách, záchvat astmy u astmatických pacientov alebo u pacientov s anamnézou astmy  
neostré videnie  
poruchy srdcového rytmu, rýchly alebo nepravidelný srdcový tep (palpitácie)  
slabosť, únava, bolesť hlavy  
úzkosť, poruchy spánku, ospalosť  
chorea (poruchy pohybu), myoklónia (svalový kŕč alebo zášklby)  
zvýšená hladina určitých pečeňových enzýmov (transamináz) zistená krvnými testami

##### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať FIRDAPSE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo FIRDAPSE obsahuje**

Liečivo je amifampridín. Jedna tableta obsahuje amifampridín fosfát, čo zodpovedá 10 mg amifampridínu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, bezvodý koloidný oxid kremičitý a stearan vápenatý.

### **Ako vyzerá FIRDAPSE a obsah balenia**

Biela okrúhla tableta, plochá na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké polovice.

Perforované blistre tvarované teplom s jednotkovou dávkou (laminované fólie tvarované teplom z PVC/PVDC) obsahujúce 10 tabliet.

Jedna škatuľka obsahuje 100 tabliet v 10 stripoch, pričom každý strip obsahuje 10 tabliet.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgicko

### **Výrobcovia**

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Nemecko

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgicko

### **Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.