

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FIRDAPSE 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller amifampridin fosfat motsvarande 10 mg amifampridin. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita, runda tabletter, platta på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av Lambert-Eatons myastena syndrom (LEMS) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall initieras under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Dosering

FIRDAPSE bör ges i uppdelade doser, tre eller fyra gånger per dag. Den rekommenderade startdosen är 15 mg amifampridin per dag, som kan ökas i steg om 5 mg var fjärde till var femte dag. Den maximala dosen är 60 mg per dag. Ingen enkeldos får överstiga 20 mg.

Tabletterna skall intas med föda. Se avsnitt 5.2 för ytterligare information om amifampridins biotillgänglighet vid samtidigt födointag och i fastande tillstånd.

Om behandlingen avslutas, kan patienten få några av symtomen på LEMS.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

FIRDAPSE bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. En startdos på 5 mg amifampridin (halv tablett) en gång per dag rekommenderas för patienter med måttli eller svårt nedsatt njur- eller leverfunktion. För patienter med lätt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg amifampridin (5 mg två gånger per dag). Dessa patienter bör titreras långsammare än de utan nedsatt njur- eller leverfunktion med dosökningar i steg om 5 mg var sjunde dag. Om biverkningar förekommer bör dosökningarna avbrytas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av FIRDAPSE för barn i åldern 0 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Epilepsi

Okontrollerad astma

Samtidig användning av sultoprid (se avsnitt 4.5 och 5.1)

Samtidig användning av läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.5)

Samtidig användning av läkemedel med känd potential att orsaka förlängt QTc-intervall

Patienter med medfött QT-syndrom (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiken hos amifampridin har bedömts i en fas 1-studie med en engångsdos på patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Inga studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Med hänsyn till risken för påtagligt ökad exponering för läkemedel måste patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion övervakas noggrant. Dosen av amifampridin bör titreras långsammare hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion än hos dem med normal njur- eller leverfunktion. Dosökningarna bör avbrytas om biverkningar förekommer (se avsnitt 4.2).

Kramper

Exponering för amifampridin är förknippad med en förhöjd risk för epileptiska kramper. Risken för kramper är dosberoende och högre hos patienter med riskfaktorer som sänker tröskeln för epileptiska anfall, inklusive vid användning i kombination med andra läkemedel som är kända för att sänka tröskeln för epileptiska anfall (se avsnitt 4.5). Om ett krampanfall inträffar bör behandlingen avbrytas.

Risk för carcinogenicitet

Vid en två år lång foderstudie av carcinogenicitet hos råttor behandlade med amifampridin observerades godartade och maligna schwannom (se avsnitt 5.3). Amifampridin var inte genotoxiskt vid ett standardmässigt batteri av tester *in vitro* och *in vivo*. Korrelationen mellan användningen av amifampridin och utvecklingen av tumörer i människor är för närvarande inte känd.

De flesta schwannom är godartade och asymtomatiska. De kan förekomma på många platser och därför kan den kliniska bilden variera. En diagnos av schwannom ska övervägas för patienter med symptom såsom en massa som är smärtsam vid palpering eller symptom som liknar en kompressiv neuropati. Schwannom växer generellt långsamt och kan existera i flera månader eller år utan att framställa symptom. Fördelen med fortsatt behandling med amifampridin bör övervägas för varje patient som utvecklar en schwannom.

Amifampridin bör användas med försiktighet i patienter med ökad risk för schwannom, såsom patienter med sådana tumörer, neurofibromatos typ 2 eller schwannomatos i anamnesen.

Påverkan på hjärtat

Klinisk övervakning och övervakning med elektrokardiogram (EKG) är indicerat vid inledningen av behandlingen och årligen därefter. Vid tecken och symtom på hjärtarytmi skall EKG utföras omedelbart.

Samtidiga sjukdomar

Patienterna måste instrueras att informera varje läkare som de konsulterar om att de tar detta läkemedel, eftersom det kan vara nödvändigt att noggrant övervaka en samtidig sjukdom, särskilt astma.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv sekretion

Det finns inte några data om vilken effekt amifampridin har på metabolism eller aktiv sekretion av andra läkemedel. Särskild försiktighet bör sålunda iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv sekretion. Övervakning är tillrådlig om möjligt. Dosen av det läkemedel som ges samtidigt bör justeras om nödvändigt. Samtidig användning av läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Ämnen som är potenta hämmare av enzymer som metaboliserar läkemedel (se avsnitt 5.2)

Potenta cytokrom P450 (CYP450)-enzymhämmare som cimetidin och ketokonazol hämmar sannolikt inte amifampridins metabolism via humana N-acetyltransferasenzym (NAT), vilket resulterar i ökad exponering för amifampridin. Resultaten från *in vitro*-studien på CYP450-hämning indikerar att amifampridin sannolikt inte spelar någon roll vid metabolismbaserade kliniska läkemedelsinteraktioner i samband med hämning av CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- och CYP3A4-metabolism av samtidigt administrerade läkemedel. Trots detta bör patienterna övervakas noggrant med avseende på biverkningar när de inleder behandling med en potent enzymhämmare eller hämmare av renala transportörer. Om behandling med en potent hämmare avbryts bör patienter övervakas med avseende på effekt eftersom det kan vara nödvändigt att höja dosen amifampridin.

Ämnen som är potenta inducerare av enzymer som metaboliserar läkemedel (se avsnitt 5.2)

Resultaten från *in vitro*-studier tyder på att det finns låg potential för läkemedelsinteraktioner på grund av enzyminduktion av CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4-enzym av amifampridin.

Farmakodynamiska interaktioner

På grundval av amifampridins farmakodynamiska egenskaper är samtidig användning med sultoprid eller andra läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning (t.ex. disopyramid, cisprid, domperidon, rifampicin och ketokonazol) kontraindicerad eftersom denna kombination kan resultera i en förhöjd risk för ventrikulär takykardi, särskilt torsade de pointes (se avsnitt 4.3 och 5.1).

Kombinationer som kräver försiktighetsmått

Läkemedel kända för att sänka tröskeln för epileptiska anfall

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel kända för att sänka tröskeln för epileptiska anfall kan resultera i en förhöjd risk för kramper. Ett beslut om att administrera prokonvulsiva läkemedel eller läkemedel som sänker tröskeln för epileptiska anfall samtidigt bör övervägas noggrant mot bakgrund av de allvarliga risker som är förknippade med detta. Dessa ämnen inkluderar de flesta antidepressiva medel (tricykliska antidepressiva medel, selektiva serotoninåterupptagshämmare), neuroleptika (fentiaziner och butyrofenoner), meflokin, bupropion och tramadol (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Kombinationer som bör beaktas

Läkemedel med atropinliknande effekter

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med atropinliknande effekter kan reducera effekten av båda de aktiva substanserna, vilket bör beaktas. Bland läkemedel med atropinliknande effekter finns tricykliska antidepressiva medel, de flesta H1-antihistaminer med atropinliknande effekt, antikolinergika, läkemedel mot Parkinsons sjukdom, spasmolytika med atropin/ atropinliknande effekt, disopyramid, fentiazin-neuroleptika och klozapin.

Läkemedel med kolinerga effekter

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med kolinergiska effekter (till exempel direkta eller indirekta kolinesterashämmare) kan öka effekten av båda läkemedlen, vilket bör beaktas.

Icke-depolariserande, muskelrelaxerande läkemedel

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med icke-depolariserande, muskelrelaxerande effekter (till exempel mivakurium, piperkurium) kan reducera effekten av båda läkemedlen, vilket bör beaktas.

Depolariserande, muskelrelaxerande läkemedel

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med depolariserande, muskelrelaxerande effekter (till exempel suxametonium) kan reducera effekten av båda läkemedlen, vilket bör beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

FIRDAPSE skall inte användas under graviditet. Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med FIRDAPSE. För amifampridin saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor. Amifampridin har inte visats ha någon effekt på livsduglighet och utveckling hos embryo/foster hos kaniner, dock har ett ökat antal mödrar med dödfödd avkomma observerats hos råttor (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om amifampridin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga reproduktionsdata från djur har visat förekomst av amifampridin i mjölk hos ammande mödrar. Bedömning av ammande neonatala djur visade inga tecken på oönskade reaktioner när de exponerats för amifampridin genom bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med FIRDAPSE efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Icke-kliniska säkerhetsdata finns tillgängliga med avseende på effekten av amifampridin på reproduktionsfunktionen. Ingen försämrad fertilitet har observerats i icke-kliniska studier av amifampridin (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av biverkningar som dåsighet, yrsel, kramper och dimsyn kan amifampridin emellertid ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är parestesi (som perifera och peribukala parestesier) och gastrointestinala störningar (som epigastralgi, diarré, illamående och buksmärtor). Intensiteten och förekomsten för de flesta biverkningarna är dosberoende.

Tabell 1 nedan visar rapporterade biverkningar av amifampridin.

Tabulerad förteckning över biverkningar

Förekomsten definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna anges i sjunkande allvarlighetsgrad inom respektive frekvensgruppering.

Frekvens har uppskattats utifrån en klinisk studie där effekterna av amifampridin på hjärtrepolarisering vid en singeldos på 30 mg eller 60 mg hos friska frivilliga försökspersoner utvärderades.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats med FIRDAPSE

MedDRA Systemorganklass	MedDRA Föredragen term	Frekvens
Psykiska störningar	Sömnstörningar, ångest.	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Krampanfall, korea, myokloni, dåsigheit, kraftlöshet, trötthet, huvudvärk	Ingen känd frekvens
	Yrsel ¹ , hypoestesi ¹ , parestesi ¹	Mycket vanlig
Ögon	Dimsyn	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Störd hjärtrytm, hjärtklappning	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Raynauds fenomen	Ingen känd frekvens
	Kalla extremiteter ¹	Vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkial hypersekretion, astmaattack hos astmatiska patienter eller patienter med tidigare astma, hosta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Oral hypoestesi ¹ , oral parestesi ¹ , perifer och peribukal parestesi, illamående ¹	Mycket vanlig
	Buksmärtor	Vanlig
	Diarré, epigastralgi	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Förhöjda nivåer av leverenzym (transaminaser)	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros ¹ , kallsvett ¹	Mycket vanlig

¹ Biverkningar som rapporterats i en klinisk studie där man utvärderade effekterna av amifampridin på hjärtrepolarisering vid en singeldos på 30 mg eller 60 mg hos friska frivilliga försökspersoner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Akut överdosering manifesterar sig bland annat i kräkningar och buksmärtor. I händelse av överdosering skall patienten avbryta behandlingen. Det finns inte något särskilt motgift. Stödande vård bör ges enligt kliniska indikationer, inklusive noggrann övervakning av vitala tecken.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet ATC-kod: N07XX05.

Verkningsmekanism

Amifampridin blockerar spänningsberoende kaliumkanaler och förlänger därigenom presynaptisk depolarisation av cellmembranet. Genom att aktionspotentialen förlängs förbättras transporten av kalcium till nervänden. Den ökning av intracellulära kalciumkoncentrationer som blir resultatet underlättar exocytos av vesiklar som innehåller acetylcholin, vilket i sin tur förbättrar den neuromuskulära överföringen.

Det förbättrar muskelstyrka och amplituder för CMAP (compound muscle action potential) i vila med ett totalt viktat medelvärde för skillnad på 1,69 mV (95 % CI 0,60 till 2,77).

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska profilen för amifampridin har undersökts för en lång rad doser. I en prospektiv, placebokontrollerad, randomiserad studie av 26 patienter med Lambert-Eatons myastena syndrom (LEMS) rapporterades klinisk effekt för amifampridin i den högsta dos som rekommenderas som standard, 60mg/dag (Sanders m.fl. 2000). I två andra studier med sammanlagt 57 patienter med LEMS rapporteras data för högre doser av amifampridin. McEvoy m.fl. 1989 rapporterade data från en korttidsstudie av 12 patienter med LEMS som visar att administrering av amifampridin i doser upp till 100mg/dag under en tid av 3 dagar hade effekt för att behandla autonoma och motoriska LEMS-symtom. Sanders m.fl. 1998 lade fram uppgifter om effekt och säkerhet för behandling med amifampridin i doser upp till 100mg/dag av 45 patienter med LEMS som i genomsnitt behandlades under 31 månader. Under exceptionella förhållanden kan därför högre doser upp till ett maximum av 80mg/dag vara fördelaktiga om de ges med lämplig övervakning av säkerheten. Det rekommenderas att dositering från 60mg/dag till 80mg/dag utförs i steg om 5mg var sjunde dag. Dosökningarna bör avbrytas om biverkningar eller EKG-avvikelse observeras.

Effekten av en singeldos på 30 mg eller 60 mg amifampridininfosfat användes för att utvärdera det farmakokinetiska QTc-sambandet med amifampridinkoncentrationen på hjärtrepolariseringsexponering hos friska frivilliga försökspersoner. Denna utvärdering gjordes i en dubbelblindad, randomiserad, crossover-studie i fas 1 för att definiera EKG-påverkan av amifampridininfosfat vid dessa doser jämfört med placebo och moxifloxacin (en positiv kontroll) hos friska män och kvinnor som är långsamma acetylerare (n=52). Man såg ingen påverkan av amifampridininfosfat på hjärtfrekvens, atrioventrikulär överledning eller hjärtdepolarisering mätt med hjärtfrekvens, PR och QRS-intervalldurationer. Ingen av försökspersonerna utvecklade nya kliniskt relevanta morfologiska EKG-förändringar efter administrering av amifampridininfosfat. Ingen påverkan av amifampridininfosfat observerades på hjärtrepolarisering bedömt utifrån QTc-intervall.

Klinisk effekt och säkerhet

En dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad abstinensstudie avsedd att utvärdera effekten och verkan hos amifampridininfosfat i patienter med LEMS genomfördes i vuxna patienter som var minst 18 år gamla (n=26). Patienterna bibehölls på en stabil dos och frekvens av amifampridininfosfat i minst 7 dagar före randomisering. I denna fyra dagar långa studie randomiserades (1:1) patienterna till amifampridininfosfat (vid patientens optimala dos) eller placebo Dag 0. Baselinjebedömningar gjordes Dag 0. De primära effektmåten var ändringen från baslinjen (CFB) i Patient Global Impression (SGI) och Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) poängen Dag 4. Ett sekundärt effektmått var ändringen från baslinjen Dag 4 i CGI-I-poäng, vilken fastställdes av de behandlande läkarna. Patienterna tilläts använda stabila doser av periferstkt verkande kolinesterasinhibitorer eller kortikosteroider. Patienter som nyligen har genomfört immunmodulerande terapier (t.ex. azatioprin, mykofenolat, cyklosporin),

rituximab, intravenöst immunoglobulin G och plasmaferes uteslöts ur studien. Patienternas medianålder var 55,5 år (åldersintervall: 31–75 år) och 62 % var kvinnor och 38 % var män.

Efter det 4 dagar långa dubbelblinda behandlingsavbrottet bibehöll patienter som behandlades med amifampridininfosfat muskelstyrka jämfört med patienter som behandlades med som uppvisade försämrade muskelstyrka. Observerad medeldifferens mellan QMG Total och SGI-ändring jämfört med baslinjepoäng mellan behandlingarna var -6,54 (95 % KI: -9,78, -3,29; p=0,0004) respektive 2,95 (95 % KI: 1,53, 4,38; p=0,0003), båda resultaten statistiskt signifikanta till förmån för amifampridininfosfat. Dessutom uppvisade av läkare fastställda CGI-I-poäng Dag 4 signifikant förbättring hos patienter som fortsatte med amifampridininfosfat jämfört med placebo (p=0,0020).

Sammanfattning av ändringar i primära och sekundära effektmått jämfört med baslinje

Bedömning	Amifampridin (n=13)	Placebo (n=13)
QMG-poäng^a		
Medel-LS ^d	0,00	6,54
Skillnad Medel-LS (95 % KI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-värde ^d	0,0004	
SGI-poäng^b		
Medel-LS ^d	-0,64	-3,59
Skillnad Medel-LS (95 % KI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-värde ^d	0,0003	
CGI-I-poäng^c		
Medelvärde (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-värde ^e	0,0020	

^a Totalt QMG-poängintervall 0–39, 13 objekt, 0–3 poäng på varje prov. Ju fler poäng = desto värre symptom.

^b SGI är en 7-punktsskala som bedömer det globala intrycket av studiebehandlingens verkan (1=fruktansvärd till 7=förtjust).

^c CGI-I är en 7-punktsskala baserad på ändringar i symptom, beteende och funktionell förmåga (1=mycket bättre till 7=mycket sämre).

^d CFB för QMG total poäng modellerades som svar, med fast tid för verkan för behandling och QMG vid baslinje.

^e p-värde baserat på Wilcoxon-test för skillnader i behandlingen.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat amifampridin absorberas snabbt hos människa och uppnår maximala (T_{max}) plasmakoncentrationer vid 0,6 till 1,3 timmar (medelvärden).

Hos människa påverkas hastigheten och omfattningen av absorptionen av amifampridin av föda (se tabell 2). C_{max} och AUC minskade, och tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer ökade när amifampridininfosfat administrerades tillsammans med föda jämfört med utan föda. En fördubblad ökning av tiden för att nå C_{max} (T_{max}) observerades vid närvaro av föda. På liknande sätt var ökningarna i C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ större under fastestadiet än tillsammans med föda. Generellt gjorde föda att absorptionen av amifampridin gick långsammare och minskade med en reducerad exponering vid

C_{max} med i genomsnitt ~44% och en reducerad exponering vid AUC med ~20%, baserat på geometriska medelkvoter (föda-mot-fasta) .

Skillnaderna i skenbar terminal halveringstid för eliminering i plasma var 3-4-faldiga mellan försökspersoner i födoeffektstudien. Biotillgängligheten är ungefär 93-100 % baserat på återvinning av ometaboliserat amifampridin och en huvudmetabolit i form av 3-N-acetylerat amifampridin i urin.

Tabell 2: Farmakokinetiska parametrar för amifampridin hos icke-fastande och fastande försökspersoner efter administrering av en oral engångsdos av amifampridinofosfat.

Amifampridin in 20 mg	C_{max} (ng/ml) medelvärde (S.D.), spridning	$AUC_{0-\infty}$ (ng·tim/ml) medelvärde (S.D.), spridning	T_{max} (tim) medelvärde (S.D.), spridning	$t_{1/2}$ (tim) medelvärde (S.D.), spridning
Fastande (n=45)	59,1 (34,4); 16-13 7	117 (76,6); 22,1-2 71	0,637 (0,247); 0,25- 1,5	2,5 (0,73), 1,23-4,31
Icke-fastande * (n=46)	40,6 (31,3); 2,81-1 32	109 (76,4); 9,66-2 92	1,31 (0,88); 0,5-4,0	2,28 (0,704); 0,822-3, 78

* Äter en standardiserad fettrik måltid

I en studie av friska, frivilliga försökspersoner påverkades den systemiska exponeringen av amifampridin märkbart av den totala metabola acetyleringsaktiviteten hos NAT-enzymerna och NAT2-genotypen. NAT-generna är höggradigt polymorfa och leder till fenotyper med varierande acetyleringsaktivitetshastigheter från långsamma till snabba. I studien på friska, frivilliga försökspersoner definierades snabba acetylerare genom att de hade en koffeinmetabolitkvot på > 0,3 och långsamma acetylerare genom att de hade en koffeinmetabolitkvot på < 0,2. Exponeringen för amifampridin var signifikant högre hos långsamma acetylerare jämfört med snabba acetylerare. Statistiskt signifikanta skillnader i amifampridins PK-parametrar C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ och uppenbar clearance sågs mellan snabba och långsamma acetylerare vid alla dosnivåer. I denna studie fick långsamma acetylerare fler biverkningar än de snabba acetylerarna. Säkerhetsprofilen i denna studie stämmer med biverkningar som setts hos patienter på amifampridin.

Tabell 3: Genomsnittliga PK-parametrar för amifampridin hos friska försökspersoner efter orala engångsdoser (5–30 mg) för långsamma och snabba acetylatorfenotyper

Dos av amifampridin (mg)	5		10		20		30	
Försökspersoner (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylatorfenotyp	Snabb	Långsam	Snabb	Långsam	Snabb	Långsam	Snabb	Långsam
Genomsnittliga PK-parametrar för amifampridin								
AUC_{0-t} (ng·tim/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
$AUC_{0-\infty}$ (ng·tim/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} (tim)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
$t_{1/2}$ (tim)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Den genomsnittliga koffeinacetylatorkvoten för dessa 12 försökspersoner som fick fyra eskalerande doser var 0,408 och 0,172 för snabba respektive långsamma acetylatorfenotyper.

Distribution

Distributionen av amifampridin studerades hos råtta. Efter oral administrering av radioaktivt märkt [¹⁴C] amifampridin absorberas radioaktivt material snabbt från mag-tarmkanalen och distribueras i hela kroppen. Koncentrationerna i vävnaderna är i allmänhet lika med eller högre än koncentrationerna i plasma, med störst koncentration i exkretionsorgan (lever, njurar och mag-tarmkanal) och vissa vävnader med körtelfunktion (tårkörtlar, salivkörtlar, slemkörtlar, hypofys och sköldkörtel).

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier på människa indikerar att amifampridin metaboliseras till en enda huvudmetabolit, 3-N-acetylerat amifampridin.

Eliminering

Hos människa utsöndras 93,2-100 % av amifampridin i urinen inom 24 timmar efter dosering som amifampridin (19 %) och dess 3-N-acetylerade amifampridin-metabolit (74,0-81,7 %). Halveringstiden för eliminering i plasma är ungefär 2,5 timmar för amifampridin och 4 timmar för den 3-N-acetylerade amifampridin-metaboliten.

Den generella elimineringen av amifampridin beror huvudsakligen på metabolism av N-acetylering och att acetylerarfenotyp har kraftigare effekt på en individs metabolism och eliminering av amifampridin än eliminering via njurfunktionen (se tabell 4).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen av amifampridin var generellt högre hos patienter med nedsatt njurfunktion än hos patienter med normal njurfunktion. NAT2-fenotyp hade dock större effekt på en individs exponering för amifampridin än status hos njurfunktionen (se tabell 4). Amifampridin-exponering vid AUC_{0-∞} var upp till två gånger högre hos långsamma acetylerare och upp till tre gånger högre hos snabba acetylerare med allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Exponering vid C_{max} påverkades marginellt av nedsatt njurfunktion oavsett acetyleringsstatus.

Däremot påverkades exponeringsnivåerna av 3-N-acetylmeteroliter i större utsträckning av nedsatt njurfunktion än de för amifampridin. 3-N-acetylmeterolitetexponeringen vid AUC_{0-∞} var upp till 6,8 gånger högre hos långsamma acetylerare och upp till 4 gånger högre hos snabba acetylerare vid allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Exponering vid C_{max} påverkades bara marginellt av nedsatt njurfunktion oavsett acetyleringsstatus. Även om metaboliten är inaktiv i kaliumkanaler är potentiella offtarget-effekter på grund av ackumulering inte kända.

Tabell 4: Genomsnittliga PK-parametrar av amifampridin hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion efter administrering av en oral engångsdos (10 mg) hos långsamma och snabba acetylerarfenotyper

Renal status	Normal		Lindrig		Måttlig		Allvarlig	
	4	4	4	4	4	4	4	4
Patienter (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fenotyp	snabb	långsam	snabb	långsam	snabb	långsam	snabb	långsam
Genomsnittliga amifampridin PK-parametrar								
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	10.7	59.1	16.1	81.3	14.3	126	32.8	119

Renal status	Normal		Lindrig		Måttlig		Allvarlig	
C _{max} (ng/ml)	7.65	38.6	11.1	33.5	8.33	52.5	9.48	44.1
T _{max} (tim)	0.44	0.43	0.88	0.88	0.51	0.55	0.56	0.63
t _{1/2} (tim)	1.63	2.71	1.86	2.95	1.72	3.89	1.64	3.17
Genomsnittliga 3-N-acetylamifampridin PK-parametrar								
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (tim)	1.13	0.75	1.44	1.38	2.00	1.13	1.63	2.81
t _{1/2} (tim)	4.32	4.08	5.35	7.71	13.61	6.99	18.22	15.7

Nedsatt leverfunktion

Det finns inte några data om amifampridins farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Pediatrik population

Det finns inte några data om amifampridins farmakokinetik hos barn (se avsnitt 4.2).

Ålderns effekt på amifampridins farmakokinetik har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I farmakologiska säkerhetsstudier på råttor har man inte sett några effekter på andningsapparaten vid doser på upp till 10 mg/kg eller på det centrala nervsystemet vid doser på upp till 40 mg/kg.

I en toxicitetsstudie med upprepad dos till råttor och hundar konstaterades effekter på det centrala och autonoma nervsystemet, ökad vikt för lever och njure samt effekter på hjärtat (andra gradens atrioventrikulärblock). Inga säkerhetsmarginaler till exponering för människor uppnåddes i djurstudierna på grund av känsligheten hos de djurmodeller som användes.

Vid en två år lång foderstudie av karcinogenicitet hos råttor orsakade amifampridin små men statistiskt dosrelaterade ökning i incidensen av schwannom hos båda könen, samt endometrial carcinom i honor. Resultatens kliniska relevans är okänd.

Amifampridin var inte genotoxiskt i en standarduppsättning av *in vitro*- och *in vivo*-tester, men resultaten av fullständiga karcinogenicitetsstudier finns inte tillgängliga.

Djurstudier som undersökte reproduktions- och utvecklingstoxicitet i samband med amifampridin har utförts på råttor och kaniner med doser upp till 75 mg/kg/dag. Amifampridin medförde ingen oönskad reaktion på fertiliteten hos råtthannor eller råtthonor vid doser upp till 75 mg/kg/dag, och ingen effekt på utveckling eller fertilitet sågs efter födseln hos de behandlade djurens avkomma. I en reproduktionsstudie, under och efter födelse, av gravida råttor som behandlades med amifampridin sågs en dosrelaterad ökning av procentuellt antal mödrar med dödfödd avkomma (16,7 % - 20 %) vid 22,5 mg/kg/dag och 75 mg/kg/dag (1,1 och 2,7 gånger 80 mg per dag-dosen hos människor

baserad på C_{max}). I en liknande studie på gravida kaniner sågs dock ingen effekt på livsduglighet hos embryo/foster när detta undersöktes innan födsel med doser upp till 57mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kalciumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerad värmeförseglad endosblister (värmeförseglad blister av aluminium-PVC/PVDC-laminat) med 10 tabletter.

En ask innehåller 100 tabletter (10 strips med 10 tabletter var).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/601/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 december 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 23 augusti 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven beträffande inlämning av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG samt eventuella senare uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I
UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Att inrätta ett patientregister för Lambert-Eatons myastena syndrom enligt definitionen i RMP som även innehåller effektmått.	Årliga rapporter: som del av den årliga omprövningsdokumentationen

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

FIRDAPSE 10 mg tabletter
amifampridin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller amifampridinfosfat motsvarande 10 mg amifampridin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalblisset. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/601/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FIRDAPSE

17. UNIK IDENTIFIERARE – 2D-STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTIFIERARE – MÄNNISKOLÄSBARA DATA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Perforerad värmeförseglad endosblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FIRDAPSE 10 mg **tabletter**
amifampridin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

FIRDAPSE 10 mg tabletter amifampridin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad FIRDAPSE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar FIRDAPSE
3. Hur du tar FIRDAPSE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur FIRDAPSE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad FIRDAPSE är och vad det används för

FIRDAPSE används för att behandla symtom av en nerv- och muskelsjukdom som kallas Lambert-Eatons myastena syndrom eller LEMS hos vuxna. Denna sjukdom är en störning som påverkar överföringen av nervimpulser till muskler och orsakar muskelsvaghet. Den kan vara förknippad med vissa tumörtyper och kallas då paraneoplastisk form av LEMS. Om dessa tumörer inte föreligger talar man om icke paraneoplastisk form av LEMS.

Hos patienter som lider av denna sjukdom minskar frisättningen av ett kemiskt ämne kallat acetylkolin som normalt förmedlar nervsignalerna till muskeln, och muskeln kan inte ta emot några eller alla av nervens signaler.

FIRDAPSE fungerar genom att det ökar frisättningen av acetylkolin och hjälper muskeln att ta emot nervimpulsen.

2. Vad du behöver veta innan du tar FIRDAPSE

Ta inte FIRDAPSE

om du är allergisk mot amifampridin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),

om du har astma som inte kontrolleras,

om du har epilepsi,

tillsammans med läkemedel som kan påverka hjärtats elektriska aktivitet (förlängt QT-intervall – kan upptäckas med elektrokardiogram), som till exempel:

sultroprid (ett läkemedel som förskrivs för behandling av vissa beteendestörningar hos vuxna),

läkemedel mot hjärtrytmrubbningar (t.ex. disopyramid)

läkemedel för behandling av matsmältningsproblem (t.ex. cisaprid, domperidon)

läkemedel för behandling av infektioner - antibiotika (t.ex. rifampicin) och medel mot svampinfektion (t.ex. ketokonazol)
tillsammans med läkemedel som har en terapeutisk dos som ligger nära den maximala säkra dosen, om du har ett medfött hjärtproblem (medfött QT-syndrom).

Fråga din läkare eller apotekspersonal om det är något du undrar över.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar FIRDAPSE.

Tala om för läkare om du har
astma
tidigare episoder av konvulsioner (krampanfall)
njurproblem
leverproblem

Din läkare kommer att noggrant övervaka hur FIRDAPSE fungerar för dig och kan bli tvungen att ändra dosen av läkemedel som du tar. Din läkare kommer även att övervaka ditt hjärta vid starten av behandlingen och varje år därefter.

Om du har LEMS men inte cancer kommer din läkare att göra en ingående bedömning av den potentiella risken för cancer med FIRDAPSE innan behandlingen påbörjas.

Tala om att du tar FIRDAPSE för varje läkare som du konsulterar.

Avbryt behandlingen och konsultera omedelbart din läkare om du drabbas av något av följande:

Konvulsioner (krampanfall)
Astma

Andra läkemedel och FIRDAPSE

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

En del läkemedel kan påverka eller påverkas av FIRDAPSE när de används samtidigt. Följande läkemedel får inte tas tillsammans med FIRDAPSE:

Läkemedel som kan förändra den elektriska aktiviteten hos hjärtat (förlängt QT-intervall – upptäcks med EKG) t.ex. sultoprid, disopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicin och ketokonazol (se “Ta inte FIRDAPSE”).

Det är särskilt viktigt att tala med din läkare om du tar något av följande läkemedel eller planerar att börja ta något av följande läkemedel:

Läkemedel mot malaria (till exempel halofantrin och meflokin).

Tramadol (ett smärtstillande medel).

Antidepressiva medel – tricykliska antidepressiva medel (till exempel klomipramin, amoxapin), selektiva serotoninåterupptagshämmare (till exempel citalopram, dapoxetin) och atypiska antidepressiva medel (till exempel bupropion).

Läkemedel för psykiska problem (till exempel haloperidol, karbamazapin, klorpromazin, klozapin).

Läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom – antikolinergika (till exempel trihexylfenidyl, mesylat), MAO-B-hämmare (till exempel selegilin, deprenyl), COMT-hämmare (till exempel entakapon).

Läkemedel för att behandla allergier – antihistaminer (till exempel terfenadin, astemizol, cimetidin).

Muskelavslappande läkemedel – (till exempel mivakurium, piperkurium, suxametonium).

Lugnande medel (till exempel barbiturater).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte FIRDAPSE om du är gravid. Du måste använda effektiva preventivmedel under hela behandlingen. Informera omedelbart din läkare om du upptäcker att du är gravid under behandlingen.

Det är okänt om FIRDAPSE utsöndras i mänsklig bröstmjolk. Du och din läkare bör diskutera risker och fördelar med att fortsätta ta FIRDAPSE under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka dåsighet, yrsel, konvulsioner (krampanfall) och dimsyn, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Kör inte bil och använd inte maskiner om du märker någon av de här biverkningarna.

3. Hur du tar FIRDAPSE

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vilken dos du ska ta fastställs av din läkare på grundval av hur intensiva dina symtom är och vissa genetiska faktorer. Denna dos passar endast för dig.

Startdosen är 5 mg amifampridin (en halv tablett) tre gånger dagligen (dvs. 15 mg per dag). Din läkare kan öka den här dosen långsamt, först till 5 mg (en halv tablett) fyra gånger dagligen (dvs. 20 mg per dag). Därefter kan din läkare fortsätta att öka din totala dagliga dos genom att lägga till 5 mg (en halv tablett) per dag, var fjärde eller femte dag.

Den högsta rekommenderade dosen är 60 mg per dag (dvs. sammanlagt sex tabletter som ska tas med mellanrum under dagen). Totala dagliga doser som överstiger 20 mg bör delas i två till fyra separata doser. Ingen enkeldos får överstiga 20 mg (två tabletter).

Tabletterna har en brytskåra som gör att de kan brytas i två halvor. Tabletterna ska sväljas med vatten, och ska tas i samband med födointag.

Patienter med njur- eller leverproblem:

FIRDAPSE bör användas med försiktighet av patienter med njur- eller leverproblem. En daglig startdos på 5 mg (halv tablett) FIRDAPSE rekommenderas för patienter med måttliga eller svåra njur- eller leverproblem. För patienter med lindriga njur- eller leverproblem rekommenderas en daglig startdos på 10 mg (5 mg två gånger per dag) FIRDAPSE. För dessa patienter bör dosen av FIRDAPSE ökas långsammare än för patienter utan njur- eller leverproblem med dosökningar i steg om 5 mg var sjunde dag. Konsultera din läkare om några biverkningar inträffar eftersom det kan vara nödvändigt att sluta öka dosen.

Om du har tagit för stor mängd av FIRDAPSE

Om du har tagit för stor mängd av FIRDAPSE kan du drabbas av kräkningar och magont. Om du märker något av de här symtomen ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta FIRDAPSE

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos om du har glömt att ta FIRDAPSE, utan fortsatt att ta din behandling enligt din läkares ordination.

Om du slutar att ta FIRDAPSE

Om behandlingen avbryts kan du märka symtom som trötthet, långsamma reflexer och förstoppning. Avbryt inte behandlingen utan att konsultera din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Avbryt behandlingen och konsultera omedelbart din läkare om du drabbas av något av följande:

Konvulsioner (krampanfall).

Astma.

Mycket vanliga biverkningar som kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare är:

Stickningar och domningar kring munnen och extremiteterna (som fötter och händer),

Försämrat känselsinne

Illamående

Yrsel

Ökad svettning, kallsvett

Vanliga biverkningar som kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare är:

Magont

Kalla händer och fötter.

Andra biverkningar:

Intensiteten och förekomsten för de flesta biverkningarna beror på hur stor dos du tar. Följande biverkningar har också rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

Raynauds fenomen (cirkulationsstörning som påverkar fingrar och tår).

Diarré.

Konvulsioner (krampanfall).

Hosta, överskott av slem eller segt slem i andningspassagen, astmaattack hos astmatiska patienter eller patienter med tidigare astma.

Dimsyn.

Störd hjärtrytm, snabba eller oregelbundna hjärtslag (hjärtklappning).

Kraftlöshet, trötthet, huvudvärk.

Ångest, sömnstörningar, dåsigheit.

Korea (rörelsestörningar), myokloni (muskelkramper eller ryckningar).

Ökning av vissa leverenzym (transaminaser) som syns på blodprov.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur FIRDAPSE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter Utg.dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är amifampridin. Varje tablett innehåller amifampridinofosfat motsvarande 10 mg amifampridin.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid och kalciumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vita, runda tabletter, platta på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

Perforerad värmeförseglad endosblister (värmeförseglad blister av aluminium-PVC/PVDC-laminat) med 10 tabletter.

En ask innehåller 100 tabletter (10 strips med 10 tabletter vardera).

Innehavare av godkännande för försäljning

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgien

Tillverkare

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Tyskland

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgien

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.