

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amifampridine SERB 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab amifampridiinfosfaati koguses, mis vastab 10 mg amifampridiinile. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge ümmargune ligikaudu 10 mm tablett üks külg on sile ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lamberti-Eatoni müasteenilise sündroomi (LEMS) sümptomaatiline ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama selle haiguse ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Amifampridine SERB'i tuleb manustada üksikannusteks jaotatuna kolm või neli korda ööpäevas. Soovitatav algannus on 15 mg amifampridiini ööpäevas, mida võib suurendada iga 4...5 päeva järel 5 mg kaupa maksimaalse annuseni 60 mg ööpäevas. Üksikannus ei tohi ületada 20 mg.

Tablette tuleb võtta koos toiduga. Lisateavet amifampridiini biosaadavuse kohta tühja ja täis kõhuga vt lõik 5.2.

Ravi katkestamisel võib patsientidel tekkida mõningaid Lamberti-Eatoni müasteenilise sündroomi sümptomeid.

Neeru- või maksakahjustus

Amifampridine SERB'i kasutamisel neeru- või maksakahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka või raske neeru- või maksafunktsiooni häire korral on soovitatav amifampridiini algannus 5 mg (pool tabletti) üks kord ööpäevas. Kerge neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel on soovitatav amifampridiini algannus 10 mg ööpäevas (5 mg kaks korda ööpäevas). Neid patsiente tuleb tiitrida aeglasemalt kui patsiente, kellel neeru- või maksakahjustust ei ole. Annust suurendatakse 5 mg kaupa iga 7 päeva järel. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annuse suurendamine katkestada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Amifampridine SERB'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Epilepsia.

Astma, mis ei allu ravile.

Samaaegne kasutamine koos sultopriidiga (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine koos kitsa terapeutilise aknaga ravimpreparaatidega (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega.

Kaasasündinud QT-sündroomidega patsiendid (vt lõik 4.4)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neeru- ja maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on amifampridiini farmakokineetikat hinnatud ühe annusega I faasi uuringus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Võttes arvesse märkimisväärselt suurenenud ravimi kokkupuuteriski, tuleb neeru- või maksakahjustusega patsiente hoolikalt jälgida. Amifampridiini annust tuleb neeru- ja maksakahjustusega patsientidel tiitrida aeglasemalt kui normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annuse suurendamine katkestada (vt lõik 4.2).

Krambihood

Kokkupuudet amifampridiiniga seostatakse epileptiliste hoogude suurenenud tekkeriskiga. Hoogude tekkerisk on annusest sõltuv ja on epileptilist läve alandavate riskiteguritega patsientidel tõusnud; soodustav tegur on ka kooskasutamine teiste ravimitega, mis teadaolevalt langetavad epileptilist läve (vt lõik 4.5). Krambihoogude tekkel tuleb ravi katkestada.

Kartsinogeensuse risk

Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus täheldati amifampridiiniga ravitud rottidel healoomulisi ja pahaloormulisi švannoome (vt lõik 5.3). Amifampridiin ei olnud genotoksiline standardsetes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes. Korrelatsioon amifampridiini kasutamise ja kasvaja arenemise vahel inimestel on praegu teadmata.

Enamik švannoome on healoomulised ja asümptomaatilised. Need võivad esineda paljudes asukohtades, mistõttu võib kliiniline esitus erineda. Švannoomi diagnoosimist tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb sümptomeid, nagu palpatsioonil valulik mass, või kompressiivsele neuropaatialle sarnaseid sümptomeid. Švannoomid on üldiselt aeglase kasvuga ja võivad olla kuid või aastaid ilma sümptomeid tekitamata. Amifampridiiniga ravi jätkamine tuleb iga švannoomiga patsiendi puhul üle vaadata.

Amifampridiini tuleb kasutada ettevaatusega suurema švannoomiriskiga patsientide, näiteks kellel on anamneesis sedalaadi kasvaja, 2. tüüpi neurofibromatoos või švannomatoos.

Toimed südamele

Kliiniline ja elektrokardiogrammi (EKG) jälgimine on näidustatud ravi alguses ning seejärel aastaste intervallidega. Südame rütmihäiretele viitavate tunnuste ja sümptomite tekkel tuleb EKG-uuring teha kohe.

Kaasuvad haigused

Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid ravimi kasutamisest kõiki arste, kelle vastuvõtule nad satuvad, sest vajalikuks võib osutuda kaasuva haiguse (eelkõige astma) hoolikas jälgimine.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Ainevahetuse või aktiivse sekretsiooni abil elimineeritavad ravimpreparaadid

Amifampriidiini toime kohta teiste ravimpreparaatide ainevahetusele või aktiivsele sekretsioonile andmed puuduvad. Seetõttu tuleb olla eriti ettevaatlik patsientidega, kes saavad samaaegset ravi metabolismi või aktiivse sekretsiooni abil erituvate ravimpreparaatidega. Võimaluse korral on soovitatav patsiente jälgida. Samal ajal manustatava ravimpreparaadi annust tuleb vajaduse korral kohandada. Kitsa terapeutilise aknaga ravimpreparaatide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ained, mis pärssivad olulisel määral ravimpreparaate metaboliseerivate ensüümide toimet (vt lõik 5.2)

Tugevad ensüümi tsütokroom P450 (CYP450) inhibiitorid (nt tsimetidiin, ketokonasool) tõenäoliselt ei pärssi amifampriidiini metabolismi inimese N-atsetüültransferaasi ensüümide (NAT) toimet, mistõttu suureneks kokkupuude amifampriidiga. *In vitro* CYP450 inhibeerimise uuringu tulemuste kohaselt ei osale amifampriid tõenäoliselt ainevahetusel põhinevates kliinilistes ravimite koostoimetes, mis on seotud CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 kaudu toimuva samaaegselt manustatavate ravimite metabolismi pärssimisega. Tugeva ensüümiinhibiitori või renaalse transporteri inhibiitoriga ravi alustamisel tuleb patsiente siiski hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes. Tugeva inhibiitoriga ravi katkestamisel tuleb patsiente jälgida ravi tõhususe suhtes, sest vajalikuks võib osutuda amifampriidiini annuse suurendamine.

Ained, mis tugevdavad olulisel määral ravimpreparaate metaboliseerivate ensüümide toimet (vt lõik 5.2)

In vitro uuringute tulemuste kohaselt on vähe potentsiaali ravimite koostoimete tekkimiseks, mis on põhjustatud amifampriidiini poolsest ensüümide CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 indutseerimisest.

Farmakodünaamilised koostoimed

Amifampriidiini farmakodünaamilisi omadusi arvesse võttes on kooskasutamine sultopriidiga või teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (nt disopüramiid, tsisapriid, domperidoon, rifampitsiin ja ketokonasool), vastunäidustatud, sest selline kombinatsioon võib viia ventrikulaarse tahhükardia, eriti aga *torsades de pointes*'i riski suurenemisele (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mis nõuavad kasutamisel ettevaatust

Ravimpreparaadid, mis teadaolevalt alandavad epileptilist läve

Amifampriidiini kooskasutamine ainetega, mis teadaolevalt alandavad epileptilist läve, võib suurendada hoogude tekkeriski. Otsus lisada raviskeemile prokonvulsante või epileptilist läve alandavaid aineid peab seotud riskide tõsidust arvesse võttes olema hoolikalt läbi mõeldud. Nende ainete hulka kuulub enamik antidepressante (tritsüklilised antidepressandid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), neuroleptikumid (fenotiasiinid ja butürofenoonid), mefloквиин, bupropioon ja tramadool (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mis väärivad eraldi tähelepanu

Atropiitse toimega ravimpreparaadid

Amifampriidiini kooskasutamine atropiinset toimet omavate ravimpreparaatidega võib vähendada mõlema toimeaine tõhusust, mistõttu väärivad eraldi tähelepanu. Atropiitse toimega ravimpreparaatide hulka kuuluvad tritsüklilised antidepressandid, enamik H1 atropiinseid antihistamiinikume, antikolinergikumid, parkinsonismivastased ained, atropiinsed spasmolüütikumid, disopüramiid, fenotiasiinid neuroleptikumid ja klosapiin.

Kolinergiliste toimetega ravimpreparaadid

Amifampriidiini kooskasutamine kolinergiliste ravimpreparaatidega (nt otsese või kaudse toimega koliinesteraasi inhibiitorid) võib põhjustada mõlema ravimi toime tugevnemist, mistõttu tuleb seda eraldi silmas pidada.

Mittedepolariseeriva toimega lihasrelaksandid

Amifampridiini ja mittedepolariseeriva toimega lihasrelaksantide (nt mivakuurium, piperkuurium) kooskasutamine võib põhjustada mõlema ravimi toime nõrgenemist, mistõttu tuleb sellega arvestada.

Depolariseeriva toimega lihasrelaksandid

Amifampridiini ja depolariseeriva toimega lihasrelaksantide (nt suksametoon) kooskasutamine võib põhjustada mõlema ravimi toime nõrgenemist, mistõttu tuleb sellega arvestada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amifampridiini ei tohi kasutada raseduse ajal. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal amifampridiiniga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Amifampridiini kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Amifampridiinil ei ole täheldatud toimet küülikute embrüo ja loote elujõulisusele ega arengule; samas rottide puhul täheldati surnult sündinud järglastega emasloomade arvu kasvu (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas amifampridiin eritub rinnapiima. Olemasolevad andmed reproduktiivsuse kohta loomadel on näidanud amifampridiini sisaldumist lakteerivate emasloomade piimas. Rinnapiimast toituvatel vastsündinud loomadel ei tekitanud amifampridiini imendumine piima kõrvaltoimeid. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Amifampridine SERB'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Amifampridiini toime kohta reproduktiivfunktsioonile on olemas mittekliinilised ohutusandmed. Mittekliinilistes amifampridiini uuringutes ei täheldatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amifampridiin võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt unisus, pearinglus, krambihood ja nägemise hägustumine), mis mõjutavad kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on paresteesiad (nt perifeersed ja peribukaalsed paresteesiad) ja seedetrakti häired (nt epigastralgia, kõhulahtisus, iiveldus ja kõhuvalu). Enamiku kõrvaltoimete tugevus ja esinemissagedus on annusest sõltuv.

Amifampridiini kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis 1.

Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedusi hinnati kliinilise uuringu põhjal, milles hinnati amifampridiini toimet südame repolarisatsioonile ühekordse annuse 30 mg või 60 mg manustamisel tervetele vabatahtlikele.

Tabel 1. Amifampridiini kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistatav termin	Esinemissagedus
Psühhiaatrilised häired	unehäired, ärevus	teadmata
Närvisüsteemi häired	krambid, korea, müokloonia, uimasus, nõrkus, väsimus, peavalu	teadmata
	pearinglus ¹ , hüpesteesia ¹ , paresteesia ¹	väga sage
Silma kahjustused	nägemise hägustumine	teadmata
Südame häired	südame rütmihäired, südamepekslemine	teadmata
Vaskulaarsed häired	Raynaud' sündroom	teadmata
	jäsemete külmetamine ¹	sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	bronhiaalne hüpersekretsioon, astmahoog astmaatikutel või astma anamneesiga patsientidel, köha	teadmata
Seedetrakti häired	suu hüpesteesia ¹ , suu paresteesia ¹ , perifeersed ja suu ümbruse paresteesiad, iiveldus ¹	väga sage
	kõhuvalu	sage
	kõhulahtisus, epigastralgia	teadmata
Maksa ja sapiteede häired	maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	hüperhidroos ¹ , külm higi ¹	väga sage

¹ Amifampridiini toime uurimiseks südame polarisatsioonile ühekordse annuse 30 mg või 60 mg manustamisega tervetele vabatahtlikele läbiviidud kliinilises uuringus esinenud kõrvaltoimed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kliinilisi andmeid vähe. Ägeda üleannustamise korral tekivad oksendamine ja kõhuvalu. Üleannustamise korral peab patsient ravi katkestama. Spetsiifiline vastumürk ei ole teada. Kliinilise näidustuse olemasolul ja tähtsamate näitajate hoolikale jälgimisele vastavalt tuleb tagada toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX05.

Toimemehhanism

Amifampridiin blokeerib potentsiaalisõltuvaid kaaliumikanaleid, pikendades seeläbi presünaptilise rakumembraani depolarisatsiooni. Toimepotentsiaali pikendamine parandab kaltsiumi transporti närvilõpmetesse. Tulemuseks olev rakusisese kaltsiumisisalduse suurenemine soodustab atsetüülkoliini sisaldavate vesiikulite eksotsütoosi, mis omakorda parandab neuromuskulaarset ülekannet.

Toimeaine suurendab lihasjõudu ja lihase puhkeoleku summaarse aktsioonipotentsiaali (*compound muscle action potential*, CMAP) amplituudi, mille (kaalutud) keskmine erinevus on 1,69 mV (95% UI 0,60...2,77).

Farmakodünaamiline toime

Amifampridiini farmakodünaamilist profiili on uuritud erinevate annuste korral. Prospektiivses, platseebokontrolliga ja randomiseeritud uuringus kahekümne kuue Lamberti-Eatoni müasteenilist sündroomi (LEMS) põdeva patsiendiga näidati amifampridiini kliinilist tõhusust standardse soovitatava maksimumannuse (60 mg ööpäevas) kasutamisel (Sanders jt 2000). Kahes täiendavas uuringus, millest võttis osa kokku 57 LEMSiga patsienti, kirjeldati suuremate amifampridiini annuste kasutamist. McEvoy jt (1989) avaldasid lühiajalise uuringu andmed 12 LEMSiga patsiendil ning näitasid, et amifampridiini manustamisel annustes kuni 100 mg ööpäevas 3 päeva jooksul oli preparaati tõhus LEMS-i autonoomsete ja motoorsete sümptomite leevendamisel. Sanders jt (1998) kirjeldasid amifampridiini tõhusus- ja ohutusandmeid kuni 100 mg annuste ööpäevasel manustamisel 45-le LEMSiga patsiendile keskmiselt 31 kuu vältel. Seetõttu võib erandlikes olukordades olla kasu suuremate annuste (kõige enam kuni 80 mg ööpäevas) manustamisest tingimusest, et on tagatud asjakohane jälgimine. Annuse tiitrimist vahemikus 60...80 mg ööpäevas soovitatakse läbi viia 5 mg kaupa iga 7 päeva järel. Annuse suurendamine tuleb katkestada ükskõik millise kõrvaltoime tekkel või EKG kõrvalekalde ilmnemisel.

Ühekordselt manustatud annuse 30 mg või 60 mg amifampridiinfosfaadi toime põhjal hinnati amifampridiini kontsentratsiooni farmakokineetika ja QTc-intervallile avalduva toime suhet südame repolarisatsioonile tervetel vabatahtlikel. See hindamine toimus I faasi topeltpimesdas randomiseeritud ristuvuuringus amifampridiinfosfaadi toime kindlaksmääramiseks EKG-le neis annustes võrreldes platseebo ja moksifloksatsiini (positiivne kontrollrühm) kasutamisega tervetel meestel ja naistel, kes on aeglaselt atsetüüliljad (n = 52). Amifampridiinfosfaat ei avaldanud mõju südame löögisagedusele, atrioventrikulaarsetele juhteteedele ega südame depolarisatsioonile mõõdetuna südame löögisageduse ning PR- ja QRS-intervallide pikkusega. Mitte ühelgi uuringus osalejale ei tekkinud pärast amifampridiinfosfaadi manustamist uusi kliiniliselt asjakohaseid EKG morfoloogilisi muutusi. Amifampridiinfosfaadil puudus toime südame repolarisatsioonile, hinnatuna QTc-intervalli põhjal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Topeltpime, platseebokontrolliga, randomiseeritud ärajätu-uuring, et hinnata amifampridiinfosfaadi tõhusust ja ohutust Lamberti-Eatoni müasteenilise sündroomiga patsientidel viidi läbi 18-aastaste või vanemate täiskasvanud patsientide seas (n = 26). Patsientidele manustati korrapärase annuse ja sagedusega amifampridiinfosfaati vähemalt 7 päeva enne randomiseerimist. Selles neljapäevases uuringus randomiseeriti patsiente (1:1) saama päeval 0 amifampridiinfosfaati (patsiendi optimaalse annusena) või platseebot. Päeval 0 teostati algväärtuste hindamine. Esmased tulemusnäitajad olid muutus algväärtustest (*change from baseline*, CFB) patsiendi üldise tunnetuse (*Patient Global Impression*, SGI) ja kvantitatiivse raskekujulise müasteenia skoori alusel (*Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) päeval 4. Efektiivsuse teisene tulemusnäitaja oli muutus algväärtustest päeva 4 CGI-I skooris, mida määratlesid raviarstid. Patsiendid võisid kasutada stabiilset annust perifeerselt toimivaid koliinesteraasi inhibiitoreid või kortikosteroide. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid hiljuti kasutanud immunomoduleerivat ravi (näiteks asiatripiini, mükofenolaati, tsüklosporiini), rituksimabi, intravenoosset immunoglobuliini G ja plasmafereesi. Patsientide mediaanne vanus oli 55,5 aastat (vahemik: 31...75 aastat), nendest 62% olid naised ja 38% mehed.

4-päevase topeltpimesda ärajätuperioodi järel säilis amifampridiinfosfaadiga ravitud patsientide lihastugevus võrreldes platseebot saanud patsientidega, kellel ilmnis lihastugevuse nõrgenemise ilminguid. Vaadeldud keskmine erinevus kogu QMG ja SGI muutuste puhul algväärtustest oli -6,54 (95% usaldusvahemik: -9,78; -3,29; p = 0,0004) ja 2,95 (95% usaldusvahemik: 1,53; 4,38; p = 0,0003) vastavalt; mõlemad olid statistiliselt olulised amifampridiinfosfaadi kasuks. Lisaks näitasid arstide määratletud CGI-I skoorid päeval 4 märkimisväärset paranemist patsientidel, kes said amifampridiinfosfaati võrreldes platseebot saanud patsientidega (p = 0,0020).

Tabel 2. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate muutuste kokkuvõte algväärtustega võrreldes

Hinnang	Amifampridiin (n = 13)	Platseebo (n = 13)
QMG-skoorid ^a		
LS keskmine ^d	0,00	6,54
LS keskmine erinevus (95% CI)	-6,54 (-9,78; -3,29)	
p-väärtus ^d	0,0004	
SGI-skoorid ^b		
LS keskmine ^d	-0,64	-3,59
LS keskmine erinevus (95% CI)	2,95 (1,53; 4,38)	
p-väärtus ^d	0,0003	
CGI-I skoorid ^c		
Keskmine (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-väärtus ^e	0,0020	

^a kogu QMG skoorivahemik 0...39; 13 üksust, 0...3 punkti igas testis. Rohkem punkte – halvenevad sümptomid.

^b SGI on 7-punktiline skaala, mis hindab uuringu ravi mõju üldist tunnetust (1 = kohutav kuni 7 = suurepärase).

^c CGI-I on 7-punktiline skaala, mis põhineb sümptomite, käitumise ja funktsionaalsete võimete muutustel (1 = väga palju paranenud kuni 7 = väga palju halvenenud).

^d QMG koguskoori CFB kujundati vastusena, milles on fikseeritud mõjutingimused ravi ja QMG algväärtuste kohta.

^e p-väärtus, mis põhineb ravierinevuste Wilcoxon liitskoori testil.

Amifampridiini sisaldav võrdlusravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada võrdlusravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse võrdlusravimi ravimi omaduste kokkuvõtte põhjal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amifampridiin imendub suukaudsel manustamisel inimesele kiiresti, selle maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,6 kuni 1,3 tunni pärast (keskmised väärtused).

Inimesel mõjutab toit amifampridiini imendumise määra ja ulatust (vt tabel 3). Amifampridiinfosfaadi manustamisel koos toiduga võrreldes ilma toiduta manustamisega vähenesid C_{max} ja AUC ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni pikenes. Täis kõhuga manustamisel täheldati, et C_{max} -i saavutamiseks kulunud aeg (T_{max}) pikenes 2 korda. Ka C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ olid tühja kõhuga manustades suuremad kui täis kõhuga. Geomeetrilise keskmise määra alusel (täis kõhuga kuni tühja kõhuga) toit üldiselt aeglustas ja vähendas amifampridiini imendumist, vähendades ekspositsiooni C_{max} -i järgi keskmiselt ligikaudu 44%, ja vähendas ekspositsiooni AUC järgi ligikaudu 20%.

Toidu mõju uuringus olid plasma eliminatsiooni näiva lõpliku poolväärtusaja erinevused uuringus osalejate vahel 3-4-kordsed. Biosaadavus on metaboliseerumata amifampridiini ja amifampridiini põhilise 3-N-atsetüülitud metaboliidi väljumise põhjal uriiniga ligikaudu 93-100%.

Tabel 3. Amifampridiini farmakokineetilised parameetrid täis kõhuga ja tühja kõhuga uuringus osalejatel pärast amifampridiinfosfaadi ühekordse suukaudse annuse manustamist

Amifampridiin 20 mg	C_{max} (ng/ml), keskmine (standardhälve), vahemik	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml), keskmine (standardhälve), vahemik	T_{max} (h), keskmine (standardhälve), vahemik	$t_{1/2}$ (h), keskmine (standardhälve), vahemik
Tühja kõhuga (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

Amifampridiin 20 mg	C_{max} (ng/ml), keskmine (standardhälve), vahemik	AUC_{0-∞} (ng·h/ml), keskmine (standardhälve), vahemik	T_{max} (h), keskmine (standardhälve), vahemik	t_{1/2} (h), keskmine (standardhälve), vahemik
Täis kõhuga* (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

* Pärast standardset suure rasvasisaldusega toidukorda

Uuringus tervete vabatahtlikega mõjutasid amifampridiini süsteemset ekspositsiooni märkimisväärselt NAT ensüümide üldine metaboolse atsetüülimise aktiivsus ja NAT2 genotüüp. NAT-geenid on väga polümorfed ja nende fenotüüpide puhul atsetüülimise aktiivsus varieerub aeglasest kiireni. Uuringus tervete vabatahtlikega määratleti kiireid atsetüülijaid kofeiini metaboliitide suhtega > 0,3 ja aeglasid atsetüülijaid kofeiini metaboliitide suhtega < 0,2. Aeglastel atsetüülijatel oli amifampridiini ekspositsioon tunduvalt suurem kui kiiretel atsetüülijatel. Kiiretel ja aeglastel atsetüülijatel olid kõikidel annusetasemetel amifampridiini farmakokineetilistes parameetrites C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} ja näivas kliirensis statistiliselt olulisi erinevusi. Selles uuringus tekkis aeglastel atsetüülijatel rohkem kõrvaltoimeid kui kiiretel atsetüülijatel. Selles uuringus esinenud ohutusprofiil on kooskõlas amifampridiini kasutataval patsientidel täheldatud kõrvaltoimetega.

Tabel 4. Amifampridiini keskmised farmakokineetilised parameetrid tervetel vabatahtlikel pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist (5...30 mg) aeglaste ja kiire atsetüülija fenotüüpide puhul

Amifampridiini annus (mg)	5		10		20		30	
Uuringus osalejate arv (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Atsetüülija fenotüüp	Kiire	Aeglane	Kiire	Aeglane	Kiire	Aeglane	Kiire	Aeglane
Amifampridiini keskmised farmakokineetilised parameetrid								
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C _{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T _{max} (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Nendel 12 uuringus osalejal, kellele manustati nelja eskaleeritud annust, olid kofeiini atsetüülimise keskmine suhtarv kiiretel atsetüülijatel 0,408 ja aeglastel 0,172.

Jaotumine

Amifampridiini jaotumist uuriti rottidel. Pärast radiomärgistatud [¹⁴C]-amifampridiini suukaudset manustamist imendub radioaktiivne materjal seedetraktist kiiresti ja jaotub kogu kehas laialdaselt. Kontsentratsioonid kudedes on üldiselt sarnased plasmakontsentratsioonidele või kõrgemad ning suurimad on kontsentratsioonid erituselundites (maksas, neerudes ja seedetraktis) ja teatavates näärme funktsiooniga kudedes (pisara-, sülje-, limanäärmed, hüpofüüs ja kilpnäär).

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud inimestel näitavad, et amifampridiin metaboliseerub üheks põhiliseks 3-N-atsetüülitud amifampridiini metaboliidiks.

Eritumine

Inimesel eritub 24 tunni jooksul pärast annustamist 93,2...100% amifampridiinist uriini kaudu amifampridiinina (19%) ja selle 3-N-atsetüülitud amifampridiini metaboliidina (74,0% kuni 81,7%). Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on amifampridiinil ligikaudu 2,5 tundi ja 3-N-atsetüülitud amifampridiini metaboliidil 4 tundi.

Amifampriidi üldine kliirens toimub peamiselt ainevahetuses N-atsetüülimise kaudu ja amifampriidi individuaalset metabolismi ja eritumist mõjutab atsetüülija fenotüüp suuremal määral kui neerude kaudu eritumine (vt tabel 5).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega isikutel oli amifampriidi ekspositsioon üldiselt suurem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel; NAT2 fenotüüp mõjutas individuaalset amifampriidi ekspositsiooni siiski rohkem kui neerufunktsiooni staatus (vt tabel 5). Amifampriidi ekspositsioon $AUC_{0-\infty}$ järgi oli raske neerukahjustusega aeglastel atsetüülijatel kuni 2 korda suurem ja kiiretel atsetüülijatel kuni 3 korda suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. C_{max} -i järgi mõjutas neerukahjustus ekspositsiooni sõltumata atsetüülimise kiirusest minimaalselt.

Seevastu 3-N-atsetüülitud metaboliidi ekspositsiooni mõjutas neerukahjustus suuremal määral kui amifampriidi ekspositsiooni. 3-N-atsetüülitud metaboliidi ekspositsioon $AUC_{0-\infty}$ järgi oli aeglastel atsetüülijatel kuni 6,8 korda suurem ja kiiretel atsetüülijatel kuni 4 korda suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. C_{max} -i järgi mõjutas neerukahjustus ekspositsiooni sõltumata atsetüülimise kiirusest ainult minimaalselt. Kuigi metaboliidil puudub toime kaaliumikanalitesse, ei ole kuhjumisest tingitud võimalikud sihtmärgivälised toimed teada.

Tabel 5. Amifampriidi keskmised farmakokineetilised parameetrid normaalse ja kahjustatud neerufunktsiooniga isikutel pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist (10 mg) aeglase ja kiire atsetüülija fenotüüpide puhul

Neerufunktsiooni staatus	Normaalne		Kerge		Mõõdukas		Raske	
Uuringus osalejate arv (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fenotüüp	Kiire	Aeglane	Kiire	Aeglane	Kiire	Aeglane	Kiire	Aeglane
Amifampriidi keskmised farmakokineetilised parameetrid								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C_{max} (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T_{max} (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
3-N-atsetüülitud amifampriidi keskmised farmakokineetilised parameetrid								
$AUC_{0-\infty}$ (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} (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Maksakahjustus

Amifampriidi farmakokineetika kohta maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Amifampriidi farmakokineetika kohta lastel andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Vanuse mõju amifampriidi farmakokineetikale ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ohutuseuuringutes ei täheldatud respiratoorse süsteemiga seotud toimeid annustega kuni 10 mg/kg ega kesknärvisüsteemiga seotud toimeid annustega kuni 40 mg/kg.

Rottide ja koerte kardiovaskulaarsuse uuringutes täheldati toimeid kesk- ja autonoomsele närvisüsteemile, maksa ja neeru masside tõusu ning toimeid südamele (teise astme atrioventrikulaarne blokaad). Et kasutatud loomudelid olid liialt tundlikud, ei õnnestunud loomuuuringute abil selgitada ka annuste ohutuspiire inimesel kasutamiseks.

Kaheaastases kartsinogeensuse dieediuuringus põhjustas amifampridiin väikest, kuid statistiliselt olulist švannoomide suurenemist seoses annusega mõlema soo puhul ja naistel emakakeha vähi korral. Nende tulemuste kliiniline asjakohasus pole teada.

Amifampridiin ei olnud standardsetes *in vitro* ja *in vivo* testides geenitoksiline.

Loomkatseid amifampridiini reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse hindamiseks viidi läbi rottide ja küülikutega, kasutades annuseid kuni 75 mg/kg ööpäevas. Annustega kuni 75 mg/kg ööpäevas ei olnud amifampridiinil kõrvaltoimeid isaste ega emaste rottide fertiilsusele, samuti ei täheldatud sellel toimeid raviga loomade järglaste sünnijärgsele arengule ega fertiilsusele. Sünniaegse/sünnijärgse reproduktsiooniuuringu jooksul, milles tiineid rotte raviti amifampridiiniga, täheldati ööpäevaste annuste 22,5 mg/kg ja 75 mg/kg kasutamisel (vastavalt 1,1- ja 2,7-kordne C_{max} -il põhinev inimeste 80 mg ööpäevane annus) surnult sündinud järglastega emasloomade osakaalu annusest sõltuvat tõusu (16,7%...20%). Sarnases küülikutega läbi viidud uuringus, milles hindamised toimusid enne sündi, toimeid embrüo ja loote elujõulisusele ööpäevaste annuste puhul kuni 57 mg/kg ööpäevas ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Kaltsiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 x 1 tabletti alumiinium-PVC/PVDC üksikannuselistes perforatsioonilised blisterpakendites.

Pakendis on 90 x 1 tabletti, 100 x 1 tabletti ja 120 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1646/001
EU/1/22/1646/002
EU/1/22/1646/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse ning avaldatud Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amifampridine SERB 10 mg tabletid
amifampridiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab amifampridiinfosfaati koguses, mis vastab 10 mg amifampridiinile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 x 1 tabletti
100 x 1 tabletti
120 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1646/001
EU/1/22/1646/002
EU/1/22/1646/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Amifampridine SERB

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. KORDUMATU IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Üksikannuseline perforeeritud ja termoformeeritud blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amifampridine SERB 10 mg tabletid
amifampridiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SERB S.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Amifampridine SERB 10 mg tabletid amifampridiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Amifampridine SERB ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Amifampridine SERB'i kasutamist
3. Kuidas Amifampridine SERB'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Amifampridine SERB'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Amifampridine SERB ja milleks seda kasutatakse

Amifampridine SERB sisaldab toimeainet amifampridiini.

Amifampridine SERB'i kasutatakse sümptomite ravimiseks täiskasvanutel närvide ja lihaste haiguse puhul, mida nimetatakse Lamberti-Eatoni müasteeniliseks sündroomiks (LEMS). See haigus kahjustab närviimpulsside ülekannet lihastele, mille tagajärjeks on lihasnõrkus. Haigus võib olla seotud teatud kasvaja vormidega (LEMSi paraneoplastiline vorm) ja võib esineda ka nende puudumisel (LEMSi mitte-paraneoplastiline vorm).

Selle haiguse all kannatavatel patsientidel on häiritud keemilise aine atsetüülkoliini vabanemine, mis vahendab närviimpulsse lihastele, mistõttu osad või kõik närvisignaalid ei jõua lihaseni.

Amifampridine SERB'i toimet atsetüülkoliini vabanemine soodustab ja see aitab närvisignaalidel jõuda lihaseni.

2. Mida on vaja teada enne Amifampridine SERB'i kasutamist

Amifampridine SERB'i ei tohi kasutada

Kui olete amifampridiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui teil on ravile allumatu astma.

Kui te põete epilepsiat.

Koos ravimitega, mis võivad muuta teie südame elektrilist aktiivsust (pikendada QT-intervalli, see on nähtav elektrokardiogrammis), näiteks:

sultopriid (ravim, mida kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi käitumishäirete raviks);

rütmihäirete ravimid (nt disopüramiid);

seedeäirete ravimid (nt tsisapriid, domperidoon);

infektsiooniravimid – antibiootikumid (nt rifampitsiin) ja seenevastased ravimid (nt ketokonasool);

koos ravimitega, mille korral raviannuste ja suurima ohutu annuse erinevused on väikesed;

kui teil esineb kaasasündinud südamerikkeid (kaasasündinud QT-sündroomid).

Kahtluste tekkimisel pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Amifampridine SERB'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teavitage oma raviarsti, kui teil on:

- astma;
- varem olnud tõmbusi (krampe);
- neeruhaigusi;
- maksahaigusi.

Teie raviarst jälgib tähelepanelikult Amifampridine SERB'i toimet ja võib vajaduse korral muuta teie teiste ravimite annuseid. Arst jälgib ka teie südame tööd ravi algul ja edaspidi üks kord aastas.

Kui teil esineb LEMS, ent te ei põe vähktõbe, hindab teie raviarst enne ravi alustamist hoolikalt vähi võimalikku riski Amifampridine SERB'i võtmisel.

Teavitage Amifampridine SERB'i võtmisest kõiki arste, kellega ravi ajal kokku puutute.

Ravi tuleb katkestada ja teavitada viivitamatult oma raviarsti, kui on tekkinud:

- tõmbused (krampid);
- astma.

Muud ravimid ja Amifampridine SERB

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõne ravimiga võib tekkida Amifampridine SERB'i samaaegsel kasutamisel koostoimeid. Koos Amifampridine SERB'iga ei tohi kasutada järgmisi ravimeid:

ravimid, mis võivad muuta teie südame elektrilist aktiivsust (QT-intervalli pikenemine – nähtav elektrokardiogrammil), nt sultopriid, disopüramiid, tsisapriid, domperidoon, rifampitsiin ja ketokonasool (vt "Amifampridine SERB'i ei tohi kasutada").

Eriti oluline on teavitada oma raviarsti juhul, kui kasutate või kavatsete kasutada mõnda järgnevatest ravimitest:

malaariaravimid (nt halofantriin ja mefloквиин);

tramadool (valuvaigisti);

antidepressandid – tritsüklilised antidepressandid (nt klomipramiin, amoksapiin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (nt tsitalopraam, dapoksetiin) ja atüüpilised antidepressandid (nt bupropioon);

ravimid vaimsete häirete korral (nt haloperidool, karbamasepiin, kloorpromasiin, klosapiin);

Parkinsoni tõve ravimiseks kasutatavad ravimid – antikoliinergikumid (nt triheksüülfenidüül, mesülaat), MAO-B inhibiitorid (nt selegiliin, deprenüül), katehool-O-metüültrasferaasi (COMT)

inhibiitorid (nt entakapoon);

allergiaravimid – antihistamiinikumid (nt terfenadiin, astemisool, tsimetidiin);

lihaskõõgastid (nt mivakuurium, piperkuurium, suksameton);

rahustid (nt barbituraadid).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Amifampridine SERB'i ei tohi kasutada raseduse ajal. Kogu ravi kestel tuleb kasutada tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui rasedus ilmneb alles ravi käigus, tuleb sellest kohe teavitada oma raviarsti.

Ei ole teada, kas Amifampridine SERB eritub rinnapiima. Pidage nõu oma arstiga Amifampridine SERB' kasutamise jätkamise riskide ja kasu üle imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada unisust, pearinglust, tõmbusi (krampid) ja nägemise hägustumist, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Nimetatud kõrvaltoimete tekkel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Amifampridine SERB'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie ravimiannuse on määranud raviarst teie sümptomite tugevuse ja teatavate geneetiliste tegurite põhjal. See annus sobib ainult teile.

Algannus on 5 mg (pool tabletti) amifampridiini kolm korda ööpäevas (15 mg ööpäevas). Teie raviarst võib seda annust aeglaselt suurendada algul 5 mg (poole tableti) kaupa nelja korrani päevas (20 mg ööpäevas). Seejärel võib raviarst annuse suurendamist jätkata, lisades 5 mg (pool tabletti) ööpäevas iga 4...5 päeva järel.

Maksimaalne soovitatav annus on 60 mg ööpäevas (kokku kuus tabletti, mis on jagatud eri manustamiskordade vahel). Kui ööpäevane annus ületab 20 mg, tuleb see jaotada kaheks kuni neljaks eraldi annuseks. Üksikannus ei tohi ületada 20 mg (kaks tabletti).

Tablettidel on poolitusjoon, mis võimaldab neid jagada kaheks. Tabletid tuleb alla neelata koos klaasi veega ning võtta toidukorra ajal.

Maksa-/neeruprobleemidega patsiendid

Amifampridine SERB'i kasutamisel maksa- või neeruprobleemidega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka või raske maksa- või neeruhäiretega patsientidel on Amifampridine SERB'i soovitatav algannus 5 mg (pool tabletti) ööpäevas. Kergete maksa- või neeruhäiretega patsientidel on Amifampridine SERB'i soovitatav ööpäevane algannus 10 mg (5 mg kaks korda ööpäevas). Nendel patsientidel tuleb Amifampridine SERB'i annust suurendada aeglasemalt (5 mg kaupa iga 7 päeva järel) kui maksa- või neeruprobleemideta patsientidel. Ükskõik milliste kõrvaltoimete tekkel pidage nõu oma raviarstiga, sest annuse suurendamine tuleb võib-olla peatada.

Kui te võtate Amifampridine SERB'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Amifampridine SERB'i rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida oksendamine või kõhuvalu. Nimetatud sümptomite tekkimisel pöörduge kohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Amifampridine SERB'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Jätkake ravi arsti ettekirjutuste kohaselt.

Kui te lõpetate Amifampridine SERB'i võtmise

Ravi lõpetamisel võivad tekkida sümptomid nagu väsimus, reflekside aeglustumine ja kõhukinnisus. Ärge katkestage ravi arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi tuleb katkestada ja pöörduda kohe oma arsti poole, kui on tekkinud:

- tõmblused, krampid;
- astma.

Väga sagedad kõrvaltoimed, mida võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st, on:

kipitustunne ja tuimus suu ja jäsemete (käe- ja jalalabade) piirkonnas;
vähenenud tundlikkus puudutustele või aistingutele;
iiveldus;
pearinglus;
suurenenud higistamine, külm higi.

Sagedad kõrvaltoimed, mida võib esineda kuni 1 inimesel 10st, on:

kõhuvalu;
külmad käed ja jalad.

Muud kõrvaltoimed

Enamiku kõrvaltoimete tugevus ja esinemissagedus sõltub teile määratud annusest. On esinenud ka järgmisi kõrvaltoimeid (esinemissagedusi ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
Raynaud' sündroom (vereringehäired sõrmedes ja varvastes);
kõhulahtisus;
krambid;
köha, liigne või viskoosne lima hingamisteedes, astmahoog astmaatikutel või varem astmat põdenud patsientidel;
nägemise hägustumine;
südame rütmihäired, kiired või ebaregulaarsed südamelöögid (südamepekslemine);
nõrkus, väsimus, peavalu;
ärevus, unehäired, uimasus;
korea (liikumishäire), müokloonia (lihasspasm või -tõmblus);
teatud maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Amifampridine SERB'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Amifampridine SERB sisaldab**

Toimeaine on amifampridiin. Üks tablett sisaldab amifampridiinfosfaati koguses, mis vastab 10 mg amifampridiinile.

Teised koostisained on mikrokristalliline tselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid ja kaltsiumstearaat.

Kuidas Amifampridine SERB välja näeb ja pakendi sisu

Valge ümmargune tablett, üks külg on sile ja teisel küljel on poolitusjoon.

Tabletti saab jagada võrdseteks annusteks.

10 x 1 tabletti alumiinium-PVC/PVDC üksikannuselistes perforeeritud blisterpakendites (termoformeeritud alumiinium-PVC/PVDC laminaatlehed).

Pakendis on 90 x 1 tabletti, 100 x 1 tabletti ja 120 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Tootjad

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Infoleht on viimati uuendatud 11/2020

Amifampridine SERB sisaldab sama toimeainet ja toimib samuti nagu viidatav ravim, millel on müügiluba Euroopa Liidus. Amifampridine SERB'i viidatav ravim on saanud müügiluba erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada viidatava ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi viidatava ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja viidatava ravimi iga uuendus lisatakse ka Amifampridine SERB'i infodesse, nt infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>