

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

FIRDAPSE 10 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg amifampridina u obliku amifampridinfosfata.  
Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela, okrugla tableta, plosnata na jednoj strani i s razdjelnom crtom na drugoj strani.  
Tablete se mogu razdijeliti na jednake polovice.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje Lambert-Eatonovog mijasteničnog sindroma (LEMS) u odraslih.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju ove bolesti.

#### Doziranje

FIRDAPSE se mora davati u podijeljenim dozama, tri ili četiri puta dnevno. Preporučena početna doza je 15 mg amifampridina dnevno, koja se može povećavati za po 5 mg svakih 4 do 5 dana, do najviše 60 mg dnevno. Nijedna pojedinačna doza ne smije premašiti 20 mg.

Tablete se moraju uzeti s hranom. Za dodatne informacije o bioraspoloživosti amifampridina nakon jela i natašte vidjeti dio 5.2.

U slučaju prekida liječenja, bolesnici mogu iskusiti neke od simptoma LEMS-a.

#### *Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

FIRDAPSE treba primijeniti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre preporučuje se početna doza od 5 mg amifampridina (pola tablete) jednom dnevno. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre preporučuje se početna doza od 10 mg (5 mg dvaput na dan) amifampridina dnevno. Bolesnike treba titrirati sporije nego one bez oštećenja funkcije bubrega ili jetre, uz povećavanje doze po 5 mg svakih 7 dana. Ako se javi bilo koja nuspojava, titriranje doze naviše treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka FIRDAPSE u djece u dobi od 0 do 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

Samo za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Epilepsija.

Nekontrolirana astma.

Istodobna primjena sa sultopridom (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istodobna primjena s lijekovima uskog terapijskog raspona (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima za koje se zna da mogu prouzročiti produljenje QTc intervala.

U bolesnika s kongenitalnim QT sindromima (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Farmakokinetika amifampridina bila je ocijenjena u ispitivanju faze I primjene jednokratne doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. Imajući u vidu rizik od značajne izloženosti lijeku, bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre mora se pomno pratiti. Dozu amifampridina treba titrirati sporije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nego u onih s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Ako se javi bilo koja nuspojava, titriranje doze naviše treba prekinuti (vidjeti dio 4.2).

#### Napadaji

Izloženost amifampridinu povezana je s povećanim rizikom od epileptičkih napadaja. Rizik od napadaja ovisi o dozi te je povećan u bolesnika s čimbenicima rizika koji snižavaju epileptički prag; uključujući uporabu u kombinaciji s drugim lijekovima koji su poznati da snižavaju epileptički prag (vidjeti dio 4.5). U slučaju napadaja liječenje treba prekinuti.

#### Rizik od kancerogenosti

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom s djelatnom tvari u hrani, benigni i maligni švanomi uočeni su u štakora liječenih amifampridinom (vidjeti dio 5.3). Amifampridin se nije pokazao genotoksičnim u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova. Korelacija između uporabe amifampridina i razvoja tumora kod ljudi u ovom trenutku nije poznata.

Većina švanoma je benigna i asimptomatska. Oni se mogu javiti na mnogo mjesta, stoga klinička slika može varirati. Dijagnozu švanoma treba uzeti u obzir kod bolesnika sa simptomima kao što je masa koja je bolna prilikom palpacije ili sa simptomima sličnim kompresivnoj neuropatiji. Švanomi obično sporo rastu i mogu postojati mjesecima ili godinama bez pojave simptoma. Korist od nastavka liječenja s amifampridinom treba se razmotriti za svakog bolesnika koji razvije švanom.

Amifampridin treba koristiti s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom od švanoma, kao što su bolesnici s takvim tumorima, neurofibromatozom tipa 2 ili švanomatozom u anamnezi.

#### Kardiološki učinci

Kliničko i elektrokardiogramsko (EKG) praćenje indicirano je na početku liječenja te nakon toga jednom godišnje. U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na srčane aritmije, EKG treba odmah provesti.

## Istodobne bolesti

Bolesnike se mora uputiti da obavijeste svakog liječnika koji ih liječi da uzimaju ovaj lijek s obzirom da može biti potrebno pomno praćenje istodobne bolesti, a posebice astme.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakokinetičke interakcije

#### *Lijekovi koji se eliminiraju metabolizmom ili aktivnom sekrecijom*

Nisu dostupni podaci o učincima amifampridina na metabolizam ili aktivnu sekreciju drugih lijekova. Stoga treba biti posebno oprezan s bolesnicima koji se podvrgavaju istodobnom liječenju s lijekovima koji se eliminiraju metaboliziranjem ili aktivnom sekrecijom. Preporučuje se nadzor kad god je to moguće. Dozu istodobno primijenjenog lijeka treba prilagoditi ako je potrebno. Istodobna primjena s lijekovima uskog terapijskog raspona (vidjeti dio 4.3) je kontraindicirana.

#### *Tvari koje su potentni inhibitori enzima koji metaboliziraju lijekove (vidjeti dio 5.2)*

Nije vjerojatno da će potentni inhibitori enzima P450 (CYP450) poput cimetidina i ketokonazola inhibirati metabolizam amifampridina putem humanih enzima N-acetiltransferaza (NAT) što uzrokuje porast izloženosti amifampridinu. Rezultati *in vitro* studije s inhibicijom CYP450 ukazuju da je malo vjerojatno da amifampridin ima ulogu u metaboličkim kliničkim interakcijama lijekova povezanim s inhibicijom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 metaboliziranja istodobno primijenjenih lijekova. Bez obzira na to, bolesnike treba pomno nadzirati na nuspojave prilikom početka liječenja potentnim inhibitorom enzima ili bubrežnog transportera. U slučaju prekida liječenja potentnim inhibitorom, bolesnike treba nadzirati kako bi se pratila djelotvornost lijeka jer će možda biti potrebno povećanje doze amifampridina.

#### *Tvari koje su potentni induktori enzima koji metaboliziraju lijekove (vidjeti dio 5.2)*

Rezultati iz *in vitro* ispitivanja ukazuju da je potencijal za interakcije lijekova nizak zbog indukcije enzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 putem amifampridina.

### Farmakodinamičke interakcije

Na temelju farmakodinamičkih svojstava amifampridina, kontraindicirana je istodobna uporaba sa sultopridom ili ostalim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala (npr. dizopiramid, cisaprid, domperidon, rifampicin i ketokonazol) jer ta kombinacija može uzrokovati povećani rizik od ventrikularne tahikardije, a posebice *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.3 i 5.1).

### Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

#### *Lijekovi za koje se zna da snižavaju epileptički prag*

Istovremena uporaba amifampridina i tvari za koje se zna da snižavaju epileptički prag mogu uzrokovati povećani rizik od napadaja. Odluku o istovremenoj primjeni prokonvulziva ili tvari koje snižavaju epileptički prag treba pažljivo razmotriti u svjetlu težine pridruženih rizika. Te tvari uključuju većinu antidepresiva (tricikličke antidepresive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina), neuroleptike (fenotiazine i butirofenone), meflokin, bupropion i tramadol (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

### Kombinacije koje treba uzeti u obzir

#### *Lijekovi s atropinskim učincima*

Istodobna uporaba amifampridina i lijekova s atropinskim učincima može smanjiti učinak obje djelatne tvari te to treba uzeti u obzir. Lijekovi s atropinskim učincima uključuju tricikličke antidepresive, većinu H1 atropinskih antihistaminika, antikolinergika, lijekova protiv Parkinsonove bolesti, atropinskih antispazmodika, dizopiramida, fenotiazinskih neuroleptika i klopazina.

#### *Lijekovi s kolinergičkim učincima*

Istodobna uporaba amifampridina i lijekova s kolinergičkim učincima (primjerice izravnih ili neizravnih inhibitora kolinesteraze) može uzrokovati pojačani učinak oba lijeka i to treba uzeti u obzir.

#### *Lijekovi koji djeluju kao nedepolarizirajući miorelaksansi*

Istodobna primjena amifampridina i lijekova s učincima nedepolarizirajućih miorelaksansa (primjerice mivakurij, piperkurij) može uzrokovati smanjeni učinak oba lijeka i to treba uzeti u obzir.

#### *Lijekovi koji djeluju kao depolarizirajući miorelaksansi*

Istodobna primjena amifampridina i lijekova s učincima depolarizirajućih miorelaksansa (primjerice suksametonij) može uzrokovati smanjeni učinak oba lijeka i to treba uzeti u obzir.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

FIRDAPSE se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom FIRDAPSE. Nisu dostupni odgovarajući klinički podaci o izlaganju amifampridinu tijekom trudnoće. Amifampridin nije pokazao utjecaj na embriofetalnu održivost i razvoj u kunića, ali je u štakora uočen povećan broj majki koje su rađale mrtvorodne potomke (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se amifampridin u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci o reproduktivnosti u životinja pokazali su prisutnost amifampridina u mlijeku životinja koje doje. Procjena dojenih neonatusa životinja nije pokazala znakove nuspojava pri izlaganju amifampridinu putem majčinog mlijeka. Nužno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom FIRDAPSE uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Dostupni su neklinički podaci o sigurnosti utjecaja amifampridina na reproduktivnu funkciju. Nije uočeno smanjenje plodnosti u nekliničkim ispitivanjima amifampridina (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zbog nuspojava kao što su omamljenost, omaglica, epileptički napadaji i zamagljen vid, amifampridin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave su parestezije (poput periferne i peribukalne parestezije) i poremećaji probavnog sustava (poput epigastralgijske, proljeva, mučnine i boli u abdomenu). Intenzitet i incidencija većine nuspojava ovise o dozi.

Nuspojave prijavljene s amifampridinom navedene su u Tablici 1 u nastavku:

### Tabelarni prikaz nuspojava

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz

dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Učestalosti su procijenjene na temelju kliničkog ispitivanja za procjenu učinaka amifampridina na repolarizaciju srca u jednokratnoj dozi od 30 mg ili 60 mg u zdravih dobrovoljaca.

**Tablica 1: Nuspojave prijavljene za lijek FIRDAPSE**

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	MedDRA Preporučeni pojam	Učestalost
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji spavanja, anksioznost	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Konvulzije, koreja, mioklonija, omamljenost, slabost, umor, glavobolja	Nepoznato
	Omaglica <sup>1</sup> , hipoestezija <sup>1</sup> , parestezija <sup>1</sup>	Vrlo često
Poremećaji oka	Zamućen vid	Nepoznato
Srčani poremećaji	Poremećaji srčanog ritma, palpitacije	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Raynaudov sindrom	Nepoznato
	Hladni ekstremiteti <sup>1</sup>	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Hipersekrecija bronhija, astmatični napadaji u astmatičnih bolesnika ili u bolesnika s anamnezom astme, kašalj	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Oralna hipoestezija <sup>1</sup> , oralna parestezija <sup>1</sup> , periferne i peribukalne parestezije, mučnina <sup>1</sup>	Vrlo često
	Bolovi u abdomenu	Često
	Proljev, epigastralgija	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Povišene razine jetrenih enzima (transaminaze)	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza <sup>1</sup> , hladan znoj <sup>1</sup>	Vrlo često

<sup>1</sup>Nuspojave zabilježene u kliničkom ispitivanju za procjenu učinka amifampridina na repolarizaciju srca u jednokratnoj dozi od 30 mg ili 60 mg u zdravih dobrovoljaca.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

#### **4.9 Predoziranje**

Nema puno iskustva s predoziranje. Manifestacije akutnog predoziranja uključuju povraćanje i bol u abdomenu. Bolesnici trebaju prekinuti liječenje u slučaju predoziranja. Nije poznat specifičan antidot. Potrebno je osigurati suportivnu skrb prema kliničkim indikacijama uključujući pomni nadzor vitalnih znakova.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: N07XX05.

#### Mehanizam djelovanja

Amifampridin blokira kalijeve kanale ovisne o naponu te tako produljuje depolarizaciju membrane presinaptičke stanice. Produljivanje akcijskog potencijala povećava transport kalcija u završetak živca. Rezultirajući porast koncentracija unutarstaničnog kalcija olakšava egzocitozu vezikula koji sadrže acetilkolin što zauzvrat povećava neuromuslularnu transmisiju.

Poboljšava snagu mišića i amplitude sumacijskog mišićnog akcijskog potencijala (CMAP) u mirovanju s ukupnom ponderiranom srednjom vrijednosti razlike od 1,69 mV (95% CI 0,60 do 2,77).

#### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički profil amifampridina proučavan je u rasponu doza. Prospektivno, placebo kontrolirano ispitivanje na 26 bolesnika s Lambert-Eatonovim mijasteničnim sindromom (LEMS) pokazalo je kliničku djelotvornost amifampridina u standardno preporučenoj maksimalnoj dozi od 60 mg/dan (Sanders *et al* 2000). U dva daljnja ispitivanja na ukupno 57 bolesnika s LEMS-om zabilježeni su podaci na višim dozama amifampridina. McEvoy *et al* 1989 zabilježio je podatke iz kratkoročnog ispitivanja na 12 bolesnika s LEMS-om koji su pokazali da je primjena amifampridina pri dozama do 100 mg/dan tijekom razdoblja od 3 dana bila učinkovita u liječenju motoričkih i autonomnih simptoma LEMS-a. Sanders *et al* 1998 prikazali su podatke o djelotvornosti i sigurnosti amifampridina pri dozama do 100 mg/dan na 45 bolesnika s LEMS-om koji su liječeni u prosjeku 31 mjesec. Stoga u iznimnim okolnostima doze više od maksimalnih 80 mg/dan mogu biti od koristi uz odgovarajuće sigurnosno praćenje. Preporučuje se titracija doze od 60 mg/dan do 80 mg/dan u povećanjima od 5 mg svakih 7 dana. Povećanje doze treba prekinuti u slučaju nuspojava ili nepravilnosti u EKG-u.

Učinak jednokratne doze od 30 mg ili 60 mg amifampridin fosfata korišten je za procjenu odnosa farmakokinetike i QTc intervala koncentracije amifampridina na izloženost srčane repolarizacije u zdravih dobrovoljaca. Ova je procjena provedena u dvostruko slijepom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju faze 1 za definiranje EKG učinka amifampridin fosfata u tim dozama u usporedbi s placebo i moksifloksacinom (pozitivna kontrola) u zdravih muškaraca i žena koji su spori acetilatori (n=52). Nije bilo učinka amifampridin fosfata na srčanu frekvenciju, atrijsku provodljivost ili srčanu depolarizaciju mjerene prema srčanoj frekvenciji i trajanju PR i QRS intervala. Niti jedan ispitanik nije razvio nove klinički značajne morfološke promjene EKG-a nakon primjene amifampridin fosfata. Nisu opaženi učinci amifampridin fosfata na srčanu repolarizaciju procijenjenu pomoću QTc intervala.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dvostruko slijepo, randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje s prekidom uzimanja lijeka bilo je provedeno u odraslih bolesnika s LEMS-om u dobi od 18 i više godina (n = 26) radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti amifampridin fosfata. Kod bolesnika je održavana stabilna doza i učestalost primjene amifampridin fosfata kroz najmanje 7 dana prije randomizacije. U ovom četverodnevnom ispitivanju bolesnici su na dan 0 randomizirani (1:1) na amifampridin fosfat (pri optimalnoj dozi za svakog bolesnika) ili placebo. Početne procjene napravljene su na dan 0. Mjere primarnog ishoda bili su promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. *change from baseline*, CFB) na ljestvici općeg dojma bolesnika (*subject global impression*, SGI) i kvantitativnoj ljestvici miastenije gravis (engl. *quantitative myasthenia gravis*, QMG) na dan 4. Mjera sekundarnog ishoda djelotvornosti bila je promjena u općem kliničkom dojmu poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost (engl. *clinical global impression - improvement*, CGI-I) na dan 4, koju su odredili nadležni liječnici. Bolesnicima je bilo

dopušteno koristiti stabilne doze periferno aktivnih inhibitora kolinesteraze ili kortikosteroida. Bolesnici koji su nedavno koristili imunomodulatornu terapiju (npr. azatioprin, mikofenolat, ciklosporin), rituksimab, intravenski imunoglobulin G ili bili podvrgnuti plazmaferezi isključeni su iz ispitivanja. Medijan dobi bolesnika bio je 55,5 godina (raspon: od 31 do 75 godina), pri čemu je 62% bolesnika bilo ženskog spola a 38% bolesnika muškog spola.

Nakon četverodnevno dvostruko slijepog razdoblja prekida liječenja, bolesnici koji su primali amifampridinofosfat održali su razinu mišićne snage u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, a koji su pokazali pogoršanje mišićne snage. Zapažena srednja vrijednost razlike u rezultatu ukupnog QMG-a u odnosu na početnu vrijednost, u razdoblju između liječenja, iznosila je -6,54 (95% CI: -9,78, -3,29;  $p = 0,0004$ ), dok je srednja vrijednost promjene SGI-a u odnosu na početnu vrijednost u razdoblju između liječenja iznosila 2,95 (95% CI: 1,53, 4,38;  $p = 0,0003$ ). Obje su statistički značajne u korist amifampridinofosfata. Osim toga, vrijednost CGI-I na dan 4 koju su odredili liječnici pokazala je značajno poboljšanje u bolesnika koji su nastavili primati amifampridinofosfat u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ( $p = 0,0020$ ).

*Sažetak promjena u primarnim i sekundarnim mjerama ishoda djelotvornosti u odnosu na početnu vrijednost*

Ocjena	Amifampridin (n = 13)	Placebo (n = 13)
<b>Rezultati QMG-a<sup>a</sup></b>		
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata <sup>d</sup>	0,00	6,54
Razlika srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	-6,54 (-9,78; -3,29)	
p-vrijednost <sup>d</sup>	0,0004	
<b>Rezultati SGI-a<sup>b</sup></b>		
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata <sup>d</sup>	-0,64	-3,59
Razlika srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	2,95 (1,53; 4,38)	
p-vrijednost <sup>d</sup>	0,0003	
<b>Rezultati CGI-I-a<sup>c</sup></b>		
Srednja vrijednost (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-vrijednost <sup>e</sup>	0,0020	

<sup>a</sup> Raspon rezultata ukupnog QMG-a bio je 0 - 39, 13 stavki i 0 - 3 boda za svaki od testova. Više bodova = teži simptomi.

<sup>b</sup> SGI je ljestvica od 1 do 7 koja ocjenjuje opći dojam o učincima ispitivanog lijeka (1 = izrazito loš do 7 = izrazito dobar).

<sup>c</sup> CGI-I je ljestvica od 1 do 7 temeljena na promjenama u simptomima, ponašanju i funkcionalnim sposobnostima (1 = izrazito poboljšano do 7 = vrlo pogoršano).

<sup>d</sup> Rezultat CFB-a za ukupni QMG modeliran je kao odgovor, s uvjetima fiksnih učinaka za liječenje i početnoj vrijednosti QMG-a.

<sup>e</sup> p-vrijednost na temelju Wilcoxonovog testa sume rangova za razlike u liječenju.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“.

To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Peroralno primijenjeni amifampridin brzo se apsorbira u ljudi, a vršne koncentracije u plazmi postižu se za 0,6 do 1,3 sata (srednje vrijednosti).

U ljudi su brzina i opseg apsorpcije amifampridina pod utjecajem hrane (vidjeti tablicu 2). Došlo je do pada  $C_{max}$  i AUC te produljenja vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi kad se amifampridin fosfat primjenjivao s hranom, a u usporedbi bez hrane. U prisutnosti hrane uočeno je dvostruko produljenje vremena do postizanja  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Slično tome,  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  bile su veće nakon uzimanja natašte nego poslije jela. Sveukupno, hrana je usporila i smanjila apsorpciju amifampridina sa snižavanjem izloženosti prema  $C_{max}$  prosječno za ~44% i snižavanjem izloženosti prema AUC za ~20% temeljeno na omjerima geometrijskih srednjih vrijednosti (sitost prema natašte).

Razlike prividnog terminalnog poluvijeka eliminacije iz plazme bile su 3-struke do 4-struke između ispitanika u ispitivanjima utjecaja hrane. Bioraspoloživost iznosi približno 93-100% na temelju izlučenog nemetaboliziranog amifampridina i glavnog metabolita 3-N-acetiliranog amifampridina u mokraći.

**Tablica 2: PK parametri za amifampridin kod uzimanja poslije jela ili natašte nakon primjene jednokratne peroralne doze amifampridin fosfata**

<b>Amifampridin 20 mg</b>	<b><math>C_{max}</math> (ng/ml) srednja vrijednost (S.D.), raspon</b>	<b><math>AUC_{0-\infty}</math> (ng·hr/ml) srednja vrijednost (S.D.), raspon</b>	<b><math>T_{max}</math> (hr) srednja vrijednost (S.D.), raspon</b>	<b><math>t_{1/2}</math> (hr) srednja vrijednost (S.D.), raspon</b>
natašte (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
poslije jela* (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

\* Standardni punomasni obrok

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, na sistemsku izloženost amifampridinu znatno je utjecala ukupna metabolička aktivnost acetilacije enzimima NAT i genotip NAT2. Geni NAT visoko su polimorfni te izražavaju fenotipe s promjenjivom aktivnosti acetilacije u rasponima od sporih do brzih. U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima brzi acetilatori definirani su kao oni s omjerom metabolita kofeina većim od 0,3, a spori acetilatori s omjerom metabolita kofeina manjim od 0,2. Postojala je znatno viša izloženost amifampridinu u sporih acetilatora u usporedbi s brzim acetilatorima. Statistički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima amifampridina poput  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  i prividnog klirensa uočene su i kod sporih i kod brzih acetilatora pri svim dozama. U tom ispitivanju spori acetilatori imali su više nuspojava od brzih acetilatora. Sigurnosni profil u tom ispitivanju u skladu je sa nuspojavama uočenim kod bolesnika koji su uzimali amifampridin.

Tablica 3: Srednja vrijednost farmakokinetičkih parametara amifampridina u zdravim ispitanika nakon jednokratnih peroralnih doza (5-30 mg) kod fenotipa brzih i sporih acetilatora

<b>Doza amifampridina (mg)</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>

Ispitanici (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotip acetilatora	Brzi	Spori	Brzi	Spori	Brzi	Spori	Brzi	Spori
<b>Srednja vrijednost farmakokinetičkih parametara amifampridina</b>								
AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/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> (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t <sub>1/2</sub> (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Srednja vrijednost omjera acetilatora kofeina za ovih 12 ispitanika koji su primili četiri rastuće doze bila je 0,408 za brze, odnosno 0,172 spore acetilatore.

### Distribucija

Distribucija amifampridina proučavana je na štakorima. Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog amifampridina [<sup>14</sup>C], radioaktivni materijal se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i široko raspodjeljuje u tijelu. Koncentracije u tkivima općenito su slične ili veće od koncentracija u plazmi s najvišom koncentracijom u organima izlučivanja (jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt) te nekim tkivima sa žljezdanom funkcijom (suzne žlijezde, žlijezde slinovnice, sluznica, hipofiza i štitna žlijezda).

### Biotransformacija

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja na ljudima ukazuju da se amifampridin metabolizira u jedan glavni metabolit 3-N-acetilirani amifampridin.

### Eliminacija

Kod ljudi se 93,2% do 100% amifampridina izlučuje u mokraću unutar 24 sata nakon doziranja, kao amifampridin (19%) i njegov metabolit 3-N-acetilirani amifampridin (74,0% do 81,7%). Poluvijek eliminacije iz plazme iznosi približno 2,5 sata za amifampridin i 4 sata za metabolit 3-N-acetilirani amifampridin.

Ukupan klirens amifampridina najvećim dijelom ovisi o metabolizmu putem N-acetilacije te fenotip acetilatora ima veći utjecaj na metabolizam i eliminaciju amifampridina u pojedinca nego što ima eliminacija putem bubrežne funkcije (vidjeti tablicu 4).

### Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost amifampridinu bila je općenito veća u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega; ipak, fenotip NAT2 imao je veći utjecaj na izloženost pojedinca amifampridinu nego status funkcije bubrega (vidjeti tablicu 4). Izloženost amifampridinu prema AUC<sub>0-∞</sub> bila je dvostruko veća u sporih acetilatora i do 3 puta veća u brzih acetilatora s teškim oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Na izloženost prema C<sub>max</sub> oštećenje funkcije bubrega imalo je neznatan utjecaj, neovisno o statusu acetilatora.

Nasuprot tome, na razine izloženosti 3-N-acetil metabolitu oštećenje funkcije bubrega imalo je značajniji utjecaj nego na izloženost amifampridinu. Izloženost 3-N-acetil metabolitu prema AUC<sub>0-∞</sub> bila je do 6,8 puta veća u sporih acetilatora i do 4 puta veća u brzih acetilatora s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Na izloženost prema C<sub>max</sub> oštećenje funkcije bubrega imalo je neznatan utjecaj, neovisno o statusu acetilatora. Iako metabolit nije aktivan na kalijevim kanalima, mogući učinci zbog akumulacije, izuzev ciljnog učinka, nisu poznati.

**Tablica 4: Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara amifampridina u ispitanika s normalnom i oštećenom funkcijom bubrega nakon primjene jednokratne peroralne doze (10 mg) kod fenotipa sporih i brzih acetilatora**

Status funkcije bubrega	Normalna funkcija		Blago oštećena funkcija		Umjereno oštećena funkcija		Teško oštećena funkcija	
Ispitanici (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fenotip	Brzi	Spori	Brzi	Spori	Brzi	Spori	Brzi	Spori
Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara amifampridina								
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
Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara 3-N-acetil amifampridina								
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

#### Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o farmakokinetici amifampridina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o farmakokinetici amifampridina u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Učinak dobi na farmakokinetiku amifampridina nije proučavan.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima sigurnosne farmakologije na štakorima nisu uočeni učinci na dišni sustav u dozama do 10 mg/kg niti na središnji živčani sustav u dozama do 40 mg/kg.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze na štakorima i psima uočeni su učinci na središnji i autonomni živčani sustav, povećanje mase jetre i bubrega kao i učinci na srce (atrioventrikularni blok drugog stupnja). Nisu postignute sigurnosne granice kod izloženosti ljudi u ispitivanjima na životinjama zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom s djelatnom tvari u hrani, amifampridin je izazvao mali, ali statistički značajan porast povezan s dozom u incidenciji švanoma u oba spola te endometrijskih karcinoma u žena. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat.

Amifampridin se nije pokazao genotoksičan u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova.

Provedena su ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti amifampridina na životinjama; na štakorima i kunićima u dozama do 75 mg/kg/dan. Amifampridin nije imao štetne učinke na plodnost mužjaka ili ženki štakora u dozama do 75 mg/kg/dan i nije uočen utjecaj na postnatalni razvoj ili plodnost potomaka liječenih životinja. U ispitivanju perinatalne/postnatalne reprodukcije na skotnim štakorima liječenima amifampridinom uočen je porast udjela majki s mrtvorodenim potomstvom (16,7% – 20%) povezan s dozom lijeka pri 22,5 mg/kg/dan i 75 mg/kg/dan (1,1 i 2,7 puta 80-miligramske dnevne doze u ljudi, temeljeno na  $C_{max}$ ). Međutim, u sličnom ispitivanju na skotnim kunićima nije bilo učinka na embriofetalnu održivost procijenjenu neposredno prije okota pri dozama do 57 mg/kg/dan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
kalcijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Termoformirani perforirani blisteri s jediničnim dozama (termoformirani aluminij-PVC/PVDC laminirani listovi) s 10 tableta.

Jedna kutija sadrži 100 tableta u 10 stripova, svaki s 10 tableta.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/601/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. prosinca 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. kolovoza 2019. godine

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Nositelj odobrenja mora godišnje ažurirati sve nove informacije koje se tiču djelotvornosti i sigurnosti lijeka u bolesnika s Lambert-Eatonovim mijasteničnim sindromom (LEMS).	Godišnje, istovremeno s podnošenjem periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka.



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A: OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

FIRDAPSE 10 mg tablete  
amifampridin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 10 mg amifampridina u obliku amifampridinfosfata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

100 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/601/001

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

FIRDAPSE

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Termoformirani perforirani blister s jediničnim dozama**

**1. NAZIV LIJEKA**

FIRDAPSE 10 mg tablete  
amifampridin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SERB S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJE ZA KORISNIKA

### FIRDAPSE 10 mg tablete amifampridin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je FIRDAPSE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati FIRDAPSE
3. Kako uzimati FIRDAPSE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati FIRDAPSE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je FIRDAPSE i za što se koristi

FIRDAPSE se koristi za liječenje simptoma bolesti živaca i mišića zvane Lambert-Eatonov mijastenički sindrom ili LEMS u odraslih bolesnika. Ova bolest je poremećaj koji zahvaća prijenos živčanih impulsa do mišića, što uzrokuje slabost mišića. Može se povezati s određenim tipovima tumora (paraneoplastični oblik LEMS-a) ili se može pojaviti u odsustvu ovih tumora (neparaneoplastični oblik LEMS-a).

U bolesnika koji boluju od ove bolesti, kemijska tvar zvana acetilkolin koja prenosi živčane impulse do mišića ne otpušta se na normalan način i mišić ne prima neke ili sve živčane signale.

FIRDAPSE djeluje tako da povećava oslobađanje acetilkolina te pomaže da mišić primi živčane signale.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati FIRDAPSE

##### **Nemojte uzimati FIRDAPSE**

ako ste alergični na amifampridin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (navedenog u dijelu 6.),

ako imate nekontroliranu astmu,

ako imate epilepsiju,

zajedno s lijekovima koji mogu promijeniti električnu aktivnost Vašeg srca (produljenje QT intervala - vidljivo na EKG-u), poput:

sultoprida (lijeka koji se propisuje za liječenje nekih poremećaja ponašanja u odraslih osoba),  
antiaritmika (npr. dizopiramid)

lijekova za liječenje probavnih smetnji (npr. cisaprid, domperidon)

lijekova za liječenje infekcija – antibiotici (npr. rifampicin) i antimikotici (npr. ketokonazol)

zajedno s lijekovima čija je terapijska doza blizu maksimalno sigurne doze,

ako imate urođene srčane poteškoće (kongenitalni QT sindromi).

Ako niste sigurni, obratite se za savjet svom liječniku ili ljekarniku.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete FIRDAPSE.

Obavijestite svog liječnika ako imate  
astmu  
nekada ste imali napadaje (konvulzije)  
poteškoće s bubrezima  
poteškoće s jetrom

Liječnik će pomno pratiti kako FIRDAPSE djeluje na Vas te će možda biti potrebno promijeniti dozu lijekova koje uzimate. Vaš liječnik će također kontrolirati Vaše srce na početku liječenja te također svake godine nakon toga.

Ukoliko imate LEMS, ali nemate karcinom, Vaš liječnik će napraviti temeljitu procjenu mogućeg rizika od nastanka karcinoma s lijekom FIRDAPSE prije početka liječenja.

Recite svakom liječniku koji Vas liječi da uzimate FIRDAPSE.

### **Odmah prekinite liječenje i obratite se liječniku ako se jave:**

napadaji (konvulzije)  
astma

### **Drugi lijekovi i FIRDAPSE**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu stupati u interakciju s lijekom FIRDAPSE ako se uzimaju zajedno. Sljedeći lijekovi ne smiju se kombinirati s lijekom FIRDAPSE:

lijekovi koji mogu promijeniti električnu aktivnost Vašeg srca (produljeni QT-interval – može se otkriti elektrokardiogramom), npr. sultoprid, dizopiramid, cisaprid, domperidon, rifampicin i ketokonazol (pogledajte „Nemojte uzimati FIRDAPSE“)

Posebice je važno obavijestiti svog liječnika ako uzimate ili planirate početi uzimati jedan od sljedećih lijekova:

lijekove za malariju (primjerice, halofantrin i meflokin)  
tramadol (lijek protiv bolova)  
antidepresive - tricikličke antidepresive (primjerice, klomipramin, amoksapin), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (primjerice, citalopram, dapoksetin) i atipične antidepresive (primjerice, bupropion)  
lijekove za psihičke probleme (primjerice haloperidol, karbamazepin, klorpromazin, klozapin)  
lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti - antikolinergike (primjerice, triheksilfenidil, mesilat), MAO-B inhibitore (npr. selegilin, deprenil), COMT inhibitore (primjerice, entakapon)  
lijekove za liječenje alergija - antihistaminike (primjerice, terfenadin, astemizol, cimetidin)  
lijekove za opuštanje mišića - (primjerice, mivakurij, piperkurij, suksametonij)  
sedative (primjerice barbiturate).

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

FIRDAPSE se ne smije uzimati ako ste trudni. Tijekom liječenja morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Ako tijekom liječenja otkrijete da ste trudni, odmah obavijestite svog liječnika.



Nije poznato izlučuje li se FIRDAPSE u majčino mlijeko kod ljudi. Vaš liječnik i Vi trebate razmotriti rizike i koristi nastavka liječenja lijekom FIRDAPSE za vrijeme dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može izazvati omamljenost, omaglicu, napadaje (konvulzije) i zamagljen vid, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilom i rada sa strojevima. Nemojte voziti niti raditi na strojevima ako osjetite ove nuspojave.

## **3. Kako uzimati FIRDAPSE**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Dozu koju trebate uzimati utvrđuje Vaš liječnik na temelju težine Vaših simptoma i određenih genetskih čimbenika. Ova doza odgovara samo Vama.

Početna doza je 5 mg amifampridina (pola tablete) tri puta dnevno (tj. 15 mg na dan). Vaš liječnik može povećati ovu dozu polako prvo na 5 mg (pola tablete) četiri puta dnevno (tj. 20 mg na dan). Potom liječnik može nastaviti povećavati Vašu ukupnu dnevnu dozu dodavanjem 5 mg (polovica tablete) na dan, svakih 4 ili 5 dana.

Maksimalna preporučena doza je 60 mg na dan (tj. ukupno šest tableta u razmacima tijekom dana). Ukupne dnevne doze iznad 20 mg treba podijeliti u dvije do četiri zasebne doze. Nijedna pojedinačna doza ne smije premašiti 20 mg (dvije tablete).

Tablete imaju razdjelnu crtu koja omogućava da se prepolove. Tablete treba progutati s nešto vode te uzeti s hranom.

### **Bolesnici s oštećenjem jetre/bubrega:**

U bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre FIRDAPSE treba primijeniti s oprezom. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre preporučuje se početna doza od 5 mg (pola tablete) lijeka FIRDAPSE dnevno. U bolesnika s blagim problemima s bubrezima ili jetrom preporučuje se početna doza od 10 mg lijeka FIRDAPSE dnevno (5 mg dvaput na dan). Za te bolesnike dozu lijeka FIRDAPSE treba povećavati sporije nego u onih osoba bez oštećenja jetre ili bubrega s porastom doza za 5 mg svakih 7 dana. U slučaju nuspojava obratite se svom liječniku jer će morati prekinuti povećavanje doze.

### **Ako uzmete više lijeka FIRDAPSE nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka FIRDAPSE nego što ste trebali može doći do povraćanja ili boli u trbuhu. Ako se pojave ovi simptomi, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti FIRDAPSE**

Ako ste zaboravili uzeti FIRDAPSE, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu, ali nastavite s liječenjem kao što je propisao liječnik.

### **Ako prestanete uzimati FIRDAPSE**

Ako prekinete s liječenjem možete osjetiti simptome poput umora, usporenih refleksa i zatvora. Nemojte prekinuti liječenje bez dogovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah prekinite liječenje i obratite se liječniku ako se jave:**

napadaji (konvulzije)  
astma

**Vrlo česte nuspojave koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba su:**

trnci i obamrlost oko usta i udova (poput stopala i šaka),  
smanjen osjećaj dodira ili osjeta  
mučnina  
omaglica  
pojačano znojenje, hladan znoj

**Česte nuspojave koje se mogu javiti u do 1 na 10 osoba su:**

bol u želucu  
hladne ruke i stopala

**Druge nuspojave su:**

Težina i učestalost većine nuspojava ovise o dozi koju uzimate. Zabilježene su također i sljedeće nuspojave (učestalosti se ne mogu procijeniti iz dostupnih podataka):  
Raynaudov sindrom (poremećaj cirkulacije koji zahvaća prste ruku i nogu)  
proljevanje  
napadaji (konvulzije)  
kašalj, obilata ili gusta sluz u dišnim putevima, napad astme u bolesnika s astmom ili u bolesnika koji su imali astmu  
zamagljeni vid  
poremećaji srčanog ritma, brzi ili nepravilni otkucaji (palpitacije)  
slabost, umor, glavobolja  
tjeskoba, poremećaji spavanja, omamljenost  
koreja (poremećaj pokreta), mioklonija (grčevi ili trzanje mišića)  
porast razine određenih jetrenih enzima (transaminaza) što je vidljivo iz krvnih pretraga

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati FIRDAPSE**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u zaštiti okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što FIRDAPSE sadrži**

Djelatna tvar je amifampridin. Jedna tableta sadrži 10 mg amifampridina u obliku amifampridinfosfata.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid i kalcijev stearat.

#### **Kako FIRDAPSE izgleda i sadržaj pakiranja**

Bijela, okrugla tableta, plosnata na jednoj strani i s razdjelnom crtom na drugoj strani.

Tablete se mogu razdijeliti na jednake polovice.

Perforirani termoformirani blisteri s jediničnim dozama (termoformirani aluminij-PVC/PVDC laminirani listovi) s 10 tableta.

Jedna kutija sadrži 100 tableta u 10 stripova s po 10 tableta.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgija

#### **Proizvođači**

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Njemačka

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgija

#### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.