

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Amifampridine SERB 10 mg tabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

10 mg amifampridinnel egyenértékű amifampridin-foszfátot tartalmaz tablettánként.  
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Tabletta.

Fehér, kerek, kb. 10 mm nagyságú tabletta, egyik oldalán lapos felületű, a másik oldalán törővonallal ellátott.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Felnőttek Lambert–Eaton-féle myastheniás szindrómájának (LEMS) tüneti kezelése.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést a betegség kezelésében jártas kezelőorvos felügyelete mellett szabad megkezdeni.

#### Adagolás

Az Amifampridine SERB-et elosztott adagokban, naponta háromszor vagy négyszer kell alkalmazni. Az ajánlott kezdő adag naponta 15 mg amifampridin, amelyet 4-5 naponta, 5 mg-os adaggal lehet emelni, a maximális, napi 60 mg-os adagig. Az egyszeri adag nem haladhatja meg a 20 mg-ot.

A tablettát étellel együtt kell bevenni. Az amifampridin étkezés utáni és éhomi állapotban való biohasznosulásával kapcsolatos további információkért lásd az 5.2 pontot.

A kezelés felfüggesztése esetén a betegek a LEMS néhány tünetét tapasztalhatják.

#### *Vese- vagy májkárosodás*

Az Amifampridine SERB-et körültekintően kell alkalmazni a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az amifampridin ajánlott kezdőadagja közepes vagy súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél naponta egyszer 5 mg (fél tabletta). Enyhe vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetén az amifampridin ajánlott kezdő adagja naponta 10 mg (naponta kétszer 5 mg). Ezeknél a betegeknél a beállítást lassabb ütemben kell végezni, mint azoknál, akiknek nincs vese- vagy májkárosodása, és az adagot 7 naponta, 5 mg-os adaggal kell emelni. Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, az adag emelését abba kell hagyni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Amifampridine SERB biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

Kizárólag szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Epilepszia.

Nem kontrollált asthma.

Szultoprid egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

Olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek ismertén QTc-megnyúlást okozhatnak.

Veszélyes QT-szindrómában szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Vese- és májkárosodás

Az amifampridin farmakokinetikáját egy egyadagos, I. fázisú vizsgálatban tanulmányozták vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Nem végeztek vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegekkel. A jelentősen fokozott gyógyszer-expozíció kockázatára való tekintettel a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeket gondosan monitorozni kell. Az amifampridin adagjának beállítását lassabb ütemben kell végezni azoknál, akiknél vese- vagy májkárosodás áll fenn, mint a normális vese- és májfunkciójú betegeknél. Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, az adag emelését abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

#### Görcsrohamok

Az amifampridin-expozíció az epilepsziás görcsrohamok fokozott kockázatával jár. A görcsrohamok kockázata dóziszfüggő, és fokozott az olyan kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél, amelyek csökkentik az epilepsziás görcsküszöböt. Ezek közé tartozik az olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazás, amelyek ismertén csökkentik az epilepsziás görcsküszöböt (lásd 4.5 pont). Görcsroham esetén a kezelést fel kell függeszteni.

#### Karcinogenitási kockázat

A kétéves étrendi karcinogenitási vizsgálat során jóindulatú és rosszindulatú schwannómákat mutattak ki az amifampridinnel kezelt patkányoknál (lásd 5.3 pont). Az amifampridin a standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatokban nem volt genotoxikus. Emberek esetében az amifampridin alkalmazása és a tumorok kialakulása közötti összefüggés jelenleg nem ismert.

A legtöbb schwannoma jóindulatú és tünetmentes. Számos helyen kialakulhatnak, így klinikai megjelenésük különféle lehet. A schwannóma diagnózisára kell gondolni az olyan betegeknél, akik olyan tünetekkel jelentkeznek, mint például a tapintásra fájdalmas terime, vagy kompressziós neuropathiára emlékeztető tünetek. A schwannómák általában lassan növekednek, és hónapokig vagy évekig tünetmentesek lehetnek. Minden olyan betegnél, akinek schwannóma alakul ki, az amifampridin-kezelés folytatását felül kell vizsgálni.

Az olyan betegeknél, akinek nagyobb a schwannóma kialakulásának a kockázata, például az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében ilyen tumorok, 2-es típusú neurofibromatosis vagy schwannomatosis szerepel, az amifampridin óvatosan alkalmazandó.

## Szívre gyakorolt hatások

A kezelés kezdetekor és utána évente indokolt klinikai és elektrokardiográfiás (EKG) ellenőrzést végezni. Szívritmuszavarokra utaló panaszok és tünetek esetén azonnal EKG-t kell készíteni.

## Kísérőbetegségek

Tájékoztatni kell a beteget, hogy bármilyen orvoshoz fordul is, el kell mondania, hogy ezt a gyógyszert szedi, mert a kísérőbetegségek, különösen az asthma gondos ellenőrzésére lehet szükség.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakokinetikai kölcsönhatások

#### *Metabolizmussal vagy aktív szekrécióval kiválasztódó gyógyszerek*

Nem állnak rendelkezésre adatok arról, hogy az amifampridin más gyógyszerek metabolizmusára vagy aktív szekréciójára milyen hatást gyakorol. Ezért különösen óvatossá kell lenni azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg más, metabolizmus vagy aktív szekréció útján kiválasztódó gyógyszerekkel kezelnek. Amennyiben lehetséges, ajánlott az ellenőrzés. Szükség esetén módosítani kell az egyidejűleg adott gyógyszer adagját. Ellenjavallt a készítmény szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása (lásd 4.3 pont).

#### *A gyógyszereket metabolizáló enzimek potens inhibitor vegyületei (lásd 5.2 pont)*

Nem valószínű, hogy az erős citokróm P450 (CYP450) enziminhibitorok – például a cimetidin vagy a ketokonazol – gátolják az amifampridin a humán N-acetil-transzferáz enzimek (NAT) általi metabolizmusát, mellyel fokozott amifampridin-expozíciót idéznének elő. Az *in vitro* CYP450-gátló vizsgálat eredménye alapján nem valószínű, hogy az amifampridin szerepet játszik az azzal együtt beadott gyógyszerek CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4 általi metabolizmusának gátlásával kapcsolatos, metabolizmuson alapuló klinikai gyógyszerkölsönhatásokban. Ettől függetlenül az erős enzim- vagy vesetranszporter-inhibitorral történő kezelés kezdetekor a betegeket a mellékhatások tekintetében gondosan ellenőrizni kell. Az erős enziminhibitorral végzett kezelés befejezésekor a beteget a hatásosság vonatkozásában ellenőrizni kell, mert az amifampridin adagjának emelésére lehet szükség.

#### *A gyógyszereket metabolizáló enzimek potens induktorai (lásd 5.2 pont)*

Az *in vitro* vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az amifampridin okozta CYP1A2, CYP2B6 és CYP3A4 enzimindukció miatti gyógyszer interakciónak kicsi a valószínűsége.

### Farmakodinámiás kölcsönhatások

Az amifampridin farmakodinámiás tulajdonságai alapján az egyidejű alkalmazása szultopriddel, vagy a tudottan a QT meghosszabbodását okozó más gyógyszerekkel (pl. dizopiramid, ciszaprid, domperidon, rifampicin és ketokonazol) ellenjavallt, mivel ez a kombináció a kamrai tachycardia, nevezetesen a torsade de pointes fokozott kockázatát idézheti elő (lásd 4.3 és 5.1 pont).

### Körültekintéssel alkalmazandó kombinációk

#### *Gyógyszerek, amelyek ismertén csökkentik az epilepsziás görcsküszöböt*

Az amifampridin és az epilepsziás görcsküszöböt ismertén csökkentő vegyületek egyidejű alkalmazása fokozhatja a görcsrohamok kockázatát. A convulsiót előidéző vagy az epilepsziás görcsküszöböt csökkentő vegyületek egyidejű alkalmazását – az ezzel járó kockázatok súlyosságának fényében – alaposan át kell gondolni. Ezen vegyületek közé tartozik a legtöbb antidepresszáns (triciklikus antidepresszánsok, szelektív szerotoninfelvétel-gátlók), a neuroleptikumok (fenotiazinok és butirofenonok), a meflokvín, a bupropion és a tramadol (lásd 4.4 és 5.1 pont).

## Mérlegelendő kombinációk

### *Atropinszerű hatással rendelkező gyógyszerek*

Az amifampridin és az atropinszerű hatással rendelkező gyógyszerek egyidejű alkalmazása mindkét hatóanyag hatását csökkentheti, és ezt figyelembe kell venni. Atropinszerű hatással rendelkező gyógyszerek a triciklikus antidepresszánsok, a legtöbb H1 atropinszerű antihisztamin, az anticholinerg szerek, a Parkinson-kór elleni gyógyszerek, az atropinszerű spasmolyticumok, a dizopiramid, a fenotiazin típusú neuroleptikumok és a klozapin.

### *Cholinerg hatással rendelkező gyógyszerek*

Az amifampridin és a cholinerg hatással rendelkező gyógyszerek (például a direkt vagy indirekt kolinészteráz-inhibitorok) egyidejű alkalmazása mindkét hatóanyag hatását növelheti, és ezt figyelembe kell venni.

### *Nem depolarizáló izomrelaxáns hatású gyógyszerek*

Az amifampridin és a nem depolarizáló izomrelaxáns hatású gyógyszerek (például a mivakurium és a piperkurium) egyidejű alkalmazása mindkét készítmény hatását csökkentheti, és ezt figyelembe kell venni.

### *Depolarizáló, izomrelaxáns hatású gyógyszerek*

Az amifampridin és a depolarizáló izomrelaxáns hatású gyógyszerek (például a szuxametonium) egyidejű alkalmazása mindkét készítmény hatását csökkentheti, és ezt figyelembe kell venni.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az amifampridin alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az amifampridin-kezelés alatt. Nem állnak rendelkezésre megfelelő klinikai adatok az amifampridin-expozíciónak kitett terhességekről. Az amifampridin nem mutatott hatást az embriofötális életképességre és fejlődésre nyulakban, azonban patkányokban megfigyelték a halva született utódokat szülő anyák számának növekedését (lásd 5.3 pont).

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az amifampridin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló reprodukív állatkísérletes adatok a szoptató anyák tejében az amifampridin jelenlétét mutatták. A szoptatott újszülött állatok értékelése nem jelzett mellékhatásokat abban az esetben, ha anyatejen keresztül amifampridin-expozíciónak voltak kitéve. Alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják az Amifampridine SERB-kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

### Termékenység

Nem klinikai biztonságossági adatok rendelkezésre állnak az amifampridin reprodukív funkciókra gyakorolt hatásáról. Az amifampridinnel végzett nem klinikai vizsgálatok során nem figyelték meg a termékenység károsodását (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az olyan mellékhatások miatt, mint az álmoság, a szédülés, a görcsrohamok vagy a homályos látás, az amifampridin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a paraesthesiák (például a perifériás és peribuccalis paraesthesiák) és a gastrointestinalis rendellenességek (például az epigastralgia, a hasmenés, az émelygés és a hasi fájdalom). A legtöbb mellékhatás intenzitása és előfordulása dózisfüggő.

Az 1. táblázat felsorolja az amifampridin alkalmazása esetén jelentett mellékhatásokat.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyakoriságok meghatározása a következő: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), Ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), Nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A gyakoriságok becslése az amifampridinnek a szívizom-repolarizációra kifejtett hatásait értékelő klinikai vizsgálaton alapul, amely során egészséges önkéntesek egyszeri 30 mg vagy 60 mg dózist kaptak.

### **1. táblázat: Az amifampridin alkalmazása esetén jelentett mellékhatások**

| <b>MedDRA<br/>Szervrendszer-osztály</b>                                  | <b>MedDRA<br/>által javasolt terminológia</b>                                                                                                                                          | <b>Gyakoriság</b>                       |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Pszichiátriai kórképek                                                   | Alvászavarok, szorongás                                                                                                                                                                | Nem ismert                              |
| Idegrendszeri<br>betegségek és tünetek                                   | Convulsiók, chorea, myoclonusok, álmoság,<br>gyengeség, fáradtság, fejfájás<br>Szédülés <sup>1</sup> , hypaesthesia <sup>1</sup> , paraesthesia <sup>1</sup>                           | Nem ismert<br>Nagyon gyakori            |
| Szembetegségek és<br>szemészeti tünetek                                  | Homályos látás                                                                                                                                                                         | Nem ismert                              |
| Szívbetegségek és a<br>szívvel kapcsolatos<br>tünetek                    | Szívritmuszavarok, palpitatio                                                                                                                                                          | Nem ismert                              |
| Érbetegségek és<br>tünetek                                               | Raynaud-szindróma<br>Hideg végtagok <sup>1</sup>                                                                                                                                       | Nem ismert<br>Gyakori                   |
| Légzőrendszeri,<br>mellkasi és<br>mediastinalis<br>betegségek és tünetek | Bronchialis hypersecretio, asthmás betegnél vagy<br>olyan betegnél fellépő asthmás roham, akinek az<br>anamnézisében asthma szerepel, köhögés                                          | Nem ismert                              |
| Emésztőrendszeri<br>betegségek és tünetek                                | Oralis hypaesthesia <sup>1</sup> , oralis paraesthesia <sup>1</sup> , perifériás<br>és peribuccális paraesthesiák, hányinger <sup>1</sup><br>Hasi fájdalom<br>Diarrhoea, epigastralgia | Nagyon gyakori<br>Gyakori<br>Nem ismert |
| Máj- és epebetegségek,<br>illetve tünetek                                | Emelkedett májenzimszintek (transzaminázok)                                                                                                                                            | Nem ismert                              |
| A bőr és a bőr alatti<br>szövet betegségei és<br>tünetei                 | Hyperhidrosis <sup>1</sup> , hideg verejtékezés <sup>1</sup>                                                                                                                           | Nagyon gyakori                          |

<sup>1</sup> Ezeket a mellékhatásokat egy olyan egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat keretében jelentették, amely az egyszeri 30 mg-os vagy 60 mg-os amifampridin dózisnak a szívizom repolarizációjára kifejtett hatását vizsgálta.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre a túlادagolással kapcsolatban. Az akut túlادagolás hányással és hasi fájdalommal jelentkezik. Túlادagolás esetén a betegnek abba kell hagynia a kezelést. Nincs ismert specifikus antidótuma. Ha klinikailag indokolt, támogató kezelést kell alkalmazni, beleértve az életfunkciók szoros monitorozását.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: egyéb idegrendszeri gyógyszerek, ATC kód: N07XX05

#### Hatásmechanizmus

Az amifampridin blokkolja a feszültségfüggő káliumcsatornákat, megnyújtva ezzel a praesynapticus sejtmembrán depolarizációját. Az akciós potenciál megnyújtása elősegíti a kalcium transzportját az idegvégződésbe. Az intracelluláris kalciumkoncentráció ebből következő emelkedése elősegíti az acetilkolinot tartalmazó vesiculák exocytosisát, ami így elősegíti a neuromuscularis transzmissziót.

Ez növeli az izomerőt és a nyugalmi összetett izom akciós potenciál (compound muscle action potential – CMAP) amplitúdóját, 1,69 mV-nak megfelelő (95%-os CI, 0,60–2,77) összesített súlyozott átlagkülönbséggel.

#### Farmakodinámiás hatások

Az amifampridin farmakodinámiás profilját számos dózissal vizsgálták. Egy 26, Lambert–Eaton myastheniás szindrómában (LEMS) szenvedő beteggel végzett, prospektív, placebokontrollos, randomizált vizsgálat az amifampridin klinikai hatásosságáról számolt be annak 60 mg-os maximális napi ajánlott dózisa mellett (Sanders *et al.* 2000). Az összesen 57, LEMS-ben szenvedő beteggel végzett két további vizsgálat nagyobb amifampridin dózisokról közölt eredményeket. 1989-ben McEvoy és munkatársai 12 LEMS-ben szenvedő beteggel végzett, rövid távú vizsgálat eredményeiről számoltak be, amelyek szerint az amifampridin 3 napig, maximum 100 mg /nap dózisban történő alkalmazása hatásosnak bizonyult a LEMS vegetatív és motoros tüneteinek kezelésében. Sanders és munkatársai 1998-ban közöltek adatokat 45 LEMS-ben szenvedő beteg átlagosan 31 hónapig tartó, maximum 100 mg/nap amifampridinnel végzett kezelésének hatásosságáról és biztonságosságáról. Ezért, kivételes esetekben, a nagyobb – napi 80 mg-ot meg nem haladó – adagok is jótékony hatásúak lehetnek, feltéve, hogy a beadás a biztonságosság szempontjából megfelelő ellenőrzés mellett történik. A dózis titrlását 60 mg/napról 80 mg/napra 7 naponta, 5 mg-os emelésekkel ajánlott elvégezni. Az adag emelését abba kell hagyni, ha bármilyen mellékhatás vagy EKG-rendellenesség alakul ki.

Az egyszeri 30 mg-os vagy 60 mg-os amifampridin-foszfát dózis hatását használták a gyógyszer koncentrációja és a szívizom repolarizáció expozíció közötti farmakokinetikai-QTc összefüggés értékelésére egészséges önkénteseken. Ezt az értékelést egy I. fázisú, kettős-vak, randomizált, keresztezett vizsgálatban folytatták le, amely az amifampridin-foszfát fent említett dózisainak EKG-ra gyakorolt hatásait vizsgálta placebóval és moxifloxacinnal (pozitív kontroll) összehasonlítva egészséges, lassú acetilátor férfiaknál és nőknél (n = 52). A szívfrekvencia, a PR és QRS szakasz

időtartama alapján az amifampridin-foszfát nem volt hatással a szívfrekvenciára, az atrioventricularis átvezetésre vagy a szív depolarizációjára. Az amifampridin-foszfát adagolását követően egyetlen vizsgálati alanyánál sem alakult ki új, klinikailag jelentős morfológiai elváltozás az EKG-n. A QTc intervallum felhasználásával végzett mérések szerint az amifampridin-foszfát nem volt hatással a szívizom repolarizációjára.

#### Klinikai biztonságosság és hatásosság

Egy kettős vak, placebokontrollos, randomizált elvonási vizsgálatot végeztek az amifampridin-foszfát hatásosságának és biztonságosságának értékelésére LEMS-ben szenvedő, 18. életévüket betöltött, felnőtt betegeknek (n=26). A betegek változatlan adagban és gyakoriságban kapták az amifampridin-foszfátot, a randomizálást megelőzően legalább 7 napig. Ebben a négynapos vizsgálatban a betegeket (1:1 arányban) randomizálták amifampridin-foszfát-kezelésre (a beteg számára optimális adagban) vagy placebokezelésre a 0. napon. A kiindulási értékeléseket a 0. napon végezték el. Az elsődleges végpont a beteg összbemutató (Patient Global Impression, SGI) és a kvantitatív myasthenia gravis (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) pontszám kiinduláshoz viszonyított változása volt a 4. napon. A másodlagos hatásossági végpont a CGI-I pontszám kiinduláshoz viszonyított változása volt a 4. napon, amelyet a kezelőorvosok határoztak meg. A betegek változatlan adagban alkalmazhattak perifériás hatású kolinészteráz-gátlókat vagy kortikoszteroidokat. Azokat a betegeket, akik a közelmúltban immunmodulátor-terápiában (pl. azatioprin, mikofenolát, ciklosporin) részesültek, rituximabot, intravénás immunglobulin G-t kaptak és plazmaferézisben részesültek, kizárták a vizsgálatból. A betegek medián életkora 55,5 év volt (tartomány: 31–75 év), és a betegek 62%-a volt nő, 38%-a pedig férfi.

A 4 napos kettős vak leállítási időszakot követően az amifampridin-foszfáttal kezelt betegek izomereje megtartott volt a placebóval kezelt betegekhez képest, akiknek az izomereje romlott. A QMG összpontszám és az SGI kiinduláshoz viszonyított változási pontszám esetében megfigyelt átlagos különbsége a kezelések között rendre -6,54 (95%-os CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) és 2,95 (95%-os CI: 1,53, 4,38; p=0,0003) volt; mindkét érték statisztikailag szignifikáns volt az amifampridin-foszfát javára. Ezenkívül, a 4. napon az orvosok által meghatározott CGI-I pontszámok szignifikáns javulást mutattak az amifampridin-foszfátot továbbra is kapó betegeknek, a placebóhoz képest (p=0,0020).

#### **2. táblázat: Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok kiinduláshoz viszonyított változásainak összefoglalása**

| Értékelés                           | Amifampridin (n=13)        | Placebo (n=13) |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------|
| QMG pontszámok <sup>a</sup>         |                            |                |
| LS átlag <sup>d</sup>               | 0,00                       | 6,54           |
| LS átlagos különbség<br>(95%-os CI) | -6,54 (-9,78-től -3,29-ig) |                |
| p-érték <sup>d</sup>                | 0,0004                     |                |
| SGI pontszám <sup>b</sup>           |                            |                |
| LS átlag <sup>d</sup>               | -0,64                      | -3,59          |
| LS átlagos különbség<br>(95%-os CI) | 2,95 (1,53-4,38)           |                |
| p-érték <sup>d</sup>                | 0,0003                     |                |
| CGI-I pontszámok <sup>c</sup>       |                            |                |
| Átlag (szórás)                      | 3,8 (0,80)                 | 5,5 (1,27)     |
| p-érték <sup>e</sup>                | 0.0020                     |                |

<sup>a</sup> QMG összpontszám-tartomány 0 – 39, 13 tétel, tesztenként 0-3 pont. Magasabb pontszám = súlyosabb tünetek.

<sup>b</sup> Az SGI egy 7 pontos skála, amely a vizsgálati kezelés hatásaival kapcsolatos összbemutatót értékeli (1=szörnyű – 7=el van ragadtatva).

<sup>c</sup> A CGI-I egy 7 pontos skála a tünetek, a viselkedés és a funkcionális képességek változásai alapján (1=nagyon sokat javult – 7=nagyon sokat romlott).



<sup>d</sup> A QMG összpontszámra vonatkozó CFB-t modellezték válaszként, amelynél a kezelés és a kiinduláskor meghatározott QMG voltak a rögzített hatások.

<sup>e</sup> p-érték a Wilcoxon-féle rangösszeg próba alapján, a kezelések közötti különbségekre vonatkozóan.

Az amifampridint tartalmazó referencia gyógyszert kivételes körülmények között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és az alkalmazási előírást szükség esetén a referencia gyógyszer alkalmazási előírásának megfelelően módosítja.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás:

Emberben a szájon át alkalmazott amifampridin gyorsan felszívódik, 0,6–1,3 óra (átlagértékek) múlva elérve a plazma csúcskoncentrációt.

Emberekben az amifampridin felszívódásának ütemét és mértékét az étel befolyásolja (lásd 3. táblázat). A  $C_{max}$  és az AUC csökkenése és a maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő meghosszabbodása volt megfigyelhető az amifampridin-foszfát étellel együtt történő alkalmazása esetén, az étel nélküli alkalmazásához képest. Étkezés közbeni alkalmazás mellett a  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) eléréséhez szükséges idő a kétszeresére nőtt. Hasonlóképp a  $C_{max}$  és az  $AUC_{0-\infty}$  magasabb volt éhomi állapotban, mint étkezést követően. Összességében az étel a  $C_{max}$  szerinti expozíció átlagosan kb. 44%-ával, az AUC szerinti expozíció pedig kb. 20%-ával lassította és csökkentette az amifampridin felszívódását a geometrikus közepárány (táplált-éhom) alapján.

Az étel-hatás vizsgálatban a plazma látszólagos terminális eliminációs felezési idők egyének közti különbségei 3-4-szeresek voltak. A biohasznosulás a nem metabolizált amifampridin visszanyerése és a vizelet fő 3-N-acetilált amifampridin tartalma alapján nagyjából 93-100%.

### 3. táblázat: Az amifampridin farmakokinetikai paraméterei étkezés utáni és éhomi állapotban, egy adag amifampridin-foszfát szájon át történő bevétele után

| Amifampridin<br>20 mg    | $C_{max}$<br>(ng/ml)<br>átlag (SD),<br>tartomány | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng×óra/ml)<br>átlag (SD),<br>tartomány | $t_{max}$<br>(óra)<br>átlag (SD),<br>tartomány | $t_{1/2}$<br>(óra)<br>átlag (SD),<br>tartomány |
|--------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Éhomi (N=45)             | 59,1 (34,4),<br>16–137                           | 117 (76,6),<br>22,1–271                                     | 0,637 (0,247),<br>0,25–1,5                     | 2,5 (0,73),<br>1,23–4,31                       |
| Étkezés utáni*<br>(N=46) | 40,6 (31,3),<br>2,81–132                         | 109 (76,4),<br>9,66–292                                     | 1,31 (0,88),<br>0,5–4,0                        | 2,28 (0,704),<br>0,822–3,78                    |

\* Standardizált magas zsírtartalmú étel fogyasztása

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a NAT enzimek összesített metabolikus acetilációs aktivitása és a NAT2 genotípus jelentősen befolyásolta a szisztémás amifampridin-expozíciót. A NAT génnek erősen polimorfok, és a lassútól a gyorsig terjedő sebességtartományban változó acetilációs aktivitási fenotípust eredményeznek. Az egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban meghatározás szerint gyors acetilátoroknak minősültek azok a résztvevők, akiknél a koffein metabolit arány 0,3 felett volt, és lassú acetilátoroknak azok, akiknél 0,2 alatt volt. Az amifampridin-expozíció lényegesen nagyobb volt lassú, mint gyors acetilátorokban. A lassú és gyors acetilátorok között mindegyik dózisszinten statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az amifampridin farmakokinetikai paramétereinél ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  és látszólagos clearance). Ebben a vizsgálatban a

lassú acetilátorok több mellékhatást tapasztaltak, mint a gyors acetilátorok. A biztonságossági profil ebben a vizsgálatban megfelel az amifampridinnel kezelt betegeknek megfigyelt mellékhatásoknak.

**4. táblázat: Az amifampridin farmakokinetikai paramétereinek átlagértékei egészséges önkénteseknél, egyszeri (5-30 mg-os) per os dózisok adása után, lassú és gyors acetilátor fenotípus esetén**

| Amifampridin dózis (mg)                                          | 5     |       | 10    |       | 20    |       | 30    |       |
|------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Alanyok (N)                                                      | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     |
| Acetilátor fenotípus                                             | Gyors | Lassú | Gyors | Lassú | Gyors | Lassú | Gyors | Lassú |
| <b>Amifampridin farmakokinetikai paramétereinek átlagértékei</b> |       |       |       |       |       |       |       |       |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng×óra/ml)                                   | 2,89  | 30,1  | 9,55  | 66,3  | 24,7  | 142   | 43,5  | 230   |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng×óra/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> (óra)                                           | 0,750 | 0,830 | 0,805 | 1,14  | 1,04  | 1,07  | 0,810 | 1,29  |
| t <sub>1/2</sub> (óra)                                           | 0,603 | 2,22  | 1,21  | 2,60  | 1,23  | 2,93  | 1,65  | 3,11  |

Az átlagos koffein-acetilátor arány erre a 12, négy emelkedő dózist kapó alanyra vonatkozóan rendre 0,408 volt a gyors és 0,172 volt a lassú acetilátor típus esetén.

#### Eloszlás

Az amifampridin eloszlását patkányokon tanulmányozták. Izotóppal jelölt [<sup>14</sup>C] amifampridin szájon át történő adását követően a radioaktív anyag a gyomor-bélrendszerből gyorsan felszívódik, és a testben széles körben eloszlik. A szövetekben mért koncentráció általában hasonló vagy nagyobb, mint a plazmában mért koncentráció. A legnagyobb koncentráció a kiválasztó szervekben (máj, vese és gyomor-bél rendszer) és néhány mirigyes szövetben (könny-, nyál-, nyáktermelő-, agyalapi- és pajzsmirigyben) mérhető.

#### Biotranszformáció

Humán *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok alapján az amifampridin egyetlen fő 3-N-acetilált amifampridin metabolittá alakul.

#### Elimináció

Emberben az amifampridin 93,2 – 100%-a vizeletben, amifampridin formájában (19%) és 3-N-acetilált amifampridin metabolikként (74,0-81,7%) választódik ki, a bevételt követő 24 órán belül. A plazma eliminációs felezési idő nagyjából 2,5 óra az amifampridin, és 4 óra a 3-N-acetilált amifampridin metabolit esetén.

Az amifampridin teljes clearance-e elsősorban N-acetiláció útján megy végbe, és az acetilátor fenotípusnak nagyobb hatása van az amifampridin egyéni metabolizmusára és eliminációjára, mint a vese általi eliminációnak (lásd 5. táblázat).

#### Vesekárosodás

Az amifampridin-expozíció rendszerint magasabb vesekárosodott betegeknek, mint azoknál, akiknek egészséges a veseműködése. Mindazonáltal a NAT2 fenotípus nagyobb hatást fejt ki az egyéni amifampridin-expozícióra, mint a vesefunkció állapota (lásd 5. táblázat). Az amifampridin AUC<sub>0-∞</sub> szerinti expozíciója legfeljebb 2-szer magasabb volt a lassú acetilálónál és legfeljebb 3-szor magasabb a súlyos vesekárosodásban szenvedő gyors acetilálónál, mint az egészséges

veseműködésű alanyoknál. A  $C_{\max}$  szerinti expozíciót acetilációs státusztól függetlenül csak marginálisan befolyásolta a vesekárosodás.

Ezzel szemben a 3-N-acetil metabolit expozíciós szintjét nagyobb mértékben befolyásolta a vesekárosodás, mint az amifampridinét. A 3-N-acetil metabolit  $AUC_{0-\infty}$  szerinti expozíciója legfeljebb 6,8-szer volt magasabb a lassú acetilálóknál, és legfeljebb 4-szer volt magasabb a súlyos vesekárosodásban szenvedő, gyors acetilálóknál, mint az egészséges veseműködésű alanyoknál. A  $C_{\max}$  szerinti expozíciót acetilációs státusztól függetlenül csak marginálisan befolyásolta a vesekárosodás. Bár a metabolit nem hat a káliumcsatornákra, az akkumuláció miatti lehetséges célon kívüli (off-target) hatások nem ismertek.

**5. táblázat: Az amifampridin átlagos farmakokinetikai paraméterei normális és károsodott veseműködésű alanyoknál egyszeri 10 mg per os adagolását követően, lassú és gyors acetilátor fenotípusoknál**

| Vesefunkció állapota                             | Normális |       | Enyhén károsodott |       | Közepesen károsodott |       | Súlyosan károsodott |       |
|--------------------------------------------------|----------|-------|-------------------|-------|----------------------|-------|---------------------|-------|
| Betegszám (N)                                    | 4        | 4     | 4                 | 4     | 4                    | 4     | 4                   | 4     |
| NAT2 fenotípus                                   | Gyors    | Lassú | Gyors             | Lassú | Gyors                | Lassú | Gyors               | Lassú |
| Az amifampridin átlagos PK paraméterei           |          |       |                   |       |                      |       |                     |       |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng×óra/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  |
| $t_{\max}$ (óra)                                 | 0,44     | 0,43  | 0,88              | 0,88  | 0,51                 | 0,55  | 0,56                | 0,63  |
| $t_{1/2}$ (óra)                                  | 1,63     | 2,71  | 1,86              | 2,95  | 1,72                 | 3,89  | 1,64                | 3,17  |
| A 3-N-acetil amifampridin átlagos PK paraméterei |          |       |                   |       |                      |       |                     |       |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng×óra/ml)                     | 872      | 594   | 1264              | 1307  | 2724                 | 1451  | 3525                | 4014  |
| $C_{\max}$ (ng/ml)                               | 170      | 115   | 208               | 118   | 180                  | 144   | 164                 | 178   |
| $t_{\max}$ (óra)                                 | 1,13     | 0,75  | 1,44              | 1,38  | 2,00                 | 1,13  | 1,63                | 2,81  |
| $t_{1/2}$ (óra)                                  | 4,32     | 4,08  | 5,35              | 7,71  | 13,61                | 6,99  | 18,22               | 15,7  |

### Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem állnak rendelkezésre az amifampridin farmakokinetikájára vonatkozó adatok (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetén nem állnak rendelkezésre az amifampridin farmakokinetikájára vonatkozó adatok (lásd 4.2 pont).

Eddig még nem vizsgálták az életkornak az amifampridin farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A patkányokon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatokban 10 mg/ttkg-ig nem figyeltek meg légzőrendszerrel kapcsolatos hatást, illetve 40 mg/ttkg-ig központi idegrendszerrel kapcsolatos hatást.

A patkányokon és kutyákon végzett, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban központi és autonóm idegrendszeri hatásokat, máj- és vesetömeg-növekedést, valamint cardialis hatásokat (másodfokú

atrioventricularis blokk) figyeltek meg. Az állatokon végzett vizsgálatokban nem érték el a humán expozíció biztonságossági határait, az alkalmazott állatmodellek szenzitivitása miatt.

Egy kétéves étrendi karcinogenitási vizsgálatban az amifampridin a patkányoknál mindkét nemnél a Schwannomák, és a nőtényeknél az endometrium carcinomák előfordulási gyakoriságának kicsi, de statisztikailag szignifikáns, dózisfüggő növekedését okozta. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

A standard *in vitro* és *in vivo* vizsgálatssorozatban az amifampridin nem volt genotoxikus.

Az amifampridin reprodukív és fejlődési toxicitást értékelő állatkísérleteket patkányokon és nyulakon 75 mg/ttkg/nap dózisonig folytatták. Az amifampridinnak legfeljebb 75 mg/ttkg/nap dózisonig nem volt a termékenységre gyakorolt mellékhatása hím és nőtény patkányoknál, és a kezelt állatok utódainak születés utáni fejlődésére vagy termékenységre nem volt hatással. Egy amifampridinnal kezelt vemhes patkányokon végzett perinatális/posztinatális reprodukív vizsgálatban a halvaszületett utóddal rendelkező anyák százalékos arányának dózisfüggő emelkedését (16,7% – 20%) figyelték meg 22,5 mg/ttkg/nap és 75 mg/ttkg/nap dózisonál (ami a  $C_{max}$  alapján a 80 mg/nap humán adag 1,1 és 2,7-szerese). Egy vemhes nyulakon végzett hasonló vizsgálatban legfeljebb 57 mg/ttkg/nap dózisonál a közvetlenül a születést megelőzően végzett értékelés során nem volt az embriófötális életképességre gyakorolt hatás.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

mikrokristályos cellulóz  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
kalcium-sztearát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A fénytől és való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10×1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált alumínium-PVC/PVDC buboréksomagolás.

Dobozonként 90×1 db tablettát, 100×1 db tablettát és 120×1 db tablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY  
ELSŐKIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT  
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS  
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A gyógyászati termékre vonatkozó PSUR-ok benyújtására vonatkozó előírásokat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) tartalmazza.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Amifampridine SERB 10 mg tabletta  
amifampridin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg amifampridinnel egyenértékű amifampridin-foszfátot tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90×1 db tabletta  
100×1 db tabletta  
120×1 db tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgium

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Amifampridine SERB

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBERI SZEMMEL OLVASHATÓ ADATOK**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Adagonként perforált, hővel formált buborécsomagolás

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Amifampridine SERB 10 mg tabletta  
amifampridin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

SERB S.A.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Amifampridine SERB 10 mg tableta

amifampridin

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Amifampridine SERB és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Amifampridine SERB szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Amifampridine SERB-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Amifampridine SERB-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Amifampridine SERB és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Amifampridine SERB-et felnőtteknél a Lambert–Eaton-féle miaszténias szindróma vagy LEMS elnevezésű, egy, az idegek és az izmok betegsége által okozott tünetek kezelésére alkalmazzák. Ez a betegség egy olyan rendellenesség, amely gátolja az idegingerület izmokra történő terjedését, és ezzel izomgyengeséget okoz. Társulhat bizonyos daganattípusokhoz (a LEMS daganatokat kísérő, úgynevezett paraneopláziás formája), illetve ilyen tumorok nélkül is kialakulhat (a LEMS nem paraneopláziás formája).

Az ebben a betegségben szenvedőknél nem szabadul fel normálisan az acetilkolin nevű kémiai vegyület, amely az idegingerületet közvetíti az izmokba, és így az izom egyáltalán nem, vagy csak bizonyos mértékben kapja meg az idegekből érkező jeleket.

Az Amifampridine SERB úgy fejti ki a hatását, hogy fokozza az acetilkolin felszabadulását, és segít az izomnak az idegek felől érkező jelek fogadásában.

#### **2. Tudnivalók az Amifampridine SERB szedése előtt**

##### **Ne szedje az Amifampridine SERB-et:**

- ha allergiás az amifampridinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha nem kezelt asztmában szenved,
- ha epilepsziás,
- olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek megváltoztathatják szívének elektromos működését (QT-időtartam megnyúlása – ez EKG-val mutatható ki), amelynek például a következők:
  - szultroprid (olyan gyógyszer, amelyet felnőttek bizonyos magatartászavarainak kezelésére írnak fel),
  - szívritmuszavar elleni (antiaritmiás) gyógyszerek (pl. dizopiramid)
  - emésztési zavarok kezelésére adott gyógyszerek (pl. ciszaprid, domperidon)

- fertőzések kezelésére adott gyógyszerek – antibiotikumok (például rifampicin) és gombaellenes szerek (például ketokonazol)
- olyan gyógyszerekkel együtt, amelyeknek a terápiás adagja közel van a maximális biztonságos adaghoz,
- ha szív működési zavarral született (veleszületett QT-szindrómák).

Ha bármilyen kétely merül fel Önben, kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Amifampridine SERB szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mondja el kezelőorvosának, ha a következők bármelyike érvényes Önre:

- asztmás,
- körelőzményben görcsrohamok (konvulziók) szerepelnek,
- vesebetegségben szenved,
- májbetegségben szenved.

Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja, hogyan hat Önre az Amifampridine SERB, és lehet, hogy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszerek adagját. Kezelőorvosa a kezelés megkezdésekor, majd utána évente ellenőrizni fogja a szív működését.

Ha Önnek LEMS-betegsége van, de nem rákos, a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa részletesen felméri Önnél annak a lehetséges kockázatát, hogy az Amifampridine SERB okozhat-e Önnél rákos daganatot.

Akármilyen kezelőorvoshoz fordul is, tájékoztassa, hogy Amifampridine SERB-et szed.

### **Hagyja abba a kezelést és azonnal forduljon kezelőorvosához a következők esetén:**

- görcsrohamok (konvulziók),
- asztma.

### **Egyéb gyógyszerek és az Amifampridine SERB**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatják az Amifampridine SERB hatását.

A következő gyógyszereket nem szabad együtt szedni az Amifampridine SERB-bel:

A szív elektromos működését megváltoztató gyógyszereket (QT-időtartam megnyúlása – ez EKG-val mutatható ki) pl. szultoprid, dizopiramid, ciszaprid, domperidon, rifampicin és ketokonazol (lásd: „Ne szedje az Amifampridine SERB-et”)

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi vagy szedni tervezi:

- malária elleni gyógyszerek (például halofantrin és meflokvín),
- tramadol (fájdalomcsillapító),
- antidepresszánsok – triciklikus antidepresszánsok (például klomipramin, amoxapin), szelektív szerotoninfelvétel-gátlók (például citalopram, dapoxetin) és nem típusos antidepresszánsok (például bupropion),
- mentális problémákra adott gyógyszerek (például haloperidol, karbamazepin, klórpromazin, klopazin),
- Parkinson-kór kezelésére adott gyógyszerek – antikolinerg szerek (például trihexilfenidil, mezilát), MAO-B gátlók (például szelegilin, deprenil), COMT-gátlók (például entakapon),
- allergia kezelésére adott gyógyszerek – antihisztaminok (például terfenadin, asztemizol, cimetidin),
- műtéti izomlazító gyógyszerek (például mivakurium, piperkurium, szuxametonium),
- nyugtatók (például barbiturátok).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Amifampridine SERB-et nem szabad szednie, ha terhes. A kezelés teljes időtartama alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ha a kezelés alatt észleli, hogy terhes, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy az Amifampridine SERB kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Kezelőorvosával meg kell beszélnie az Amifampridine SERB további szedésének szoptatás alatti kockázatait és előnyeit.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer álmosságot, szédülést, görcsrohamokat (konvulziókat) és homályos látást okozhat, ami hatással lehet a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeire. Ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket, ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja.

## **3. Hogyan kell szedni az Amifampridine SERB-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adagot, amelyet Önnek szednie kell, kezelőorvosa a tünetei erőssége és bizonyos örökletes tényezők alapján állapítja meg. Ez az adagolás csak Önre vonatkozik.

A kezdő adag 5 mg amifampridin (fél tabletta) naponta háromszor (vagyis naponta 15 mg). Kezelőorvosa ezt az adagot lassan emelheti, először naponta négyszer 5 mg-ra (4 × fél tablettára) (vagyis naponta 20 mg-ra). Ezután kezelőorvosa tovább növelheti a teljes napi adagot 4 vagy 5 naponta, napi 5 mg-mal (fél tablettával).

A készítmény maximális ajánlott napi adagja 60 mg (vagyis egész napra elosztva összesen hat tabletta, időközökkel bevéve). A 20 mg feletti napi teljes adagot kettő-négy külön adagra kell osztani. Az egyszeri adag nem haladhatja meg a 20 mg-ot (két tablettát).

A tablettákon van egy törővonal, amely mentén félbetörhetők. A tablettákat egy kevés vízzel, étkezés közben kell bevenni.

### **Máj- vagy vesebetegségben szenvedő betegek:**

Az Amifampridine SERB-et körültekintően kell alkalmazni, ha Önnek máj- vagy vesebetegsége van. Az Amifampridine SERB ajánlott kezdő adagja napi 5 mg (fél tabletta), ha közepes fokú vagy súlyos máj- vagy vesebetegsége van. Az Amifampridine SERB ajánlott kezdő adagja napi 10 mg (naponta kétszer 5 mg), ha enyhe máj- vagy vesebetegsége van. Ilyen esetekben az Amifampridine SERB adagjának növelését lassabb ütemben kell végezni, mint azoknál, akiknek nincs máj- vagy vesebetegsége, és az adagot 7 naponta 5 mg-mal lehet emelni. Ha bármilyen mellékhatás lép fel, kérjük, forduljon kezelőorvosához, mert lehet, hogy az adag növelését le kell állítani.

### **Ha az előírtnál több Amifampridine SERB-et vett be**

Ha az előírtnál több Amifampridine SERB-et vett be, hányást vagy hasi fájdalmat tapasztalhat. Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Ha elfelejtette bevenni az Amifampridine SERB-et**

Ha elfelejtette bevenni az Amifampridine SERB-et, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, hanem folytassa a kezelést a kezelőorvos előírása szerint.



### **Ha idő előtt abbahagyja az Amifampridine SERB szedését**

Ha abbahagyja a kezelést, olyan tünetek jelentkezhetnek, mint például a fáradtság, lassú reflexek és székrekedés. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Hagyja abba a kezelést és azonnal forduljon kezelőorvosához a következők esetén:**

- görcsrohamok (konvulziók),
- asztma.

### **Nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek:**

- bizsergés és zsibbadás a száj körül és a végtagokban (például a lábban és a kézben),
- csökkent tapintási és érzékelési képesség
- hányinger
- szédülés
- fokozott izzadás, hideg verejtékezés

### **Gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek**

- hasi fájdalom
- hideg kéz és láb

### **Egyéb mellékhatások:**

A legtöbb mellékhatás erőssége és gyakorisága az adagtól függ. Jelentették a következő mellékhatásokat is (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg):

- Raynaud-szindróma (a kéz- és lábujjakat érintő keringési zavar),
- hasmenés
- görcsrohamok (konvulziók),
- köhögés, nagy mennyiségű vagy sűrű váladék a légutakban, asztmás rohamok asztmás betegnél, vagy akinél a kórelőzményben szerepel az asztma,
- homályos látás,
- szívritmuszavarok, gyors vagy szabálytalan szívverés, amelyet palpitációnak is neveznek,
- gyengeség, fáradtság, fejfájás,
- szorongás, alvászavarok, álmoság,
- mozgászavar (korea), izomgörcs vagy izomrángás (mioklonus),
- a vérvizsgálatokban bizonyos májenzimek (transzaminázok) szintjének emelkedése.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Amifampridine SERB-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A fénytől és való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Amifampridine SERB?**

A készítmény hatóanyaga az amifampridin. 10 mg amifampridinnel egyenértékű amifampridin-foszfátot tartalmaz tablettánként.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és kalcium-sztearát.

### **Milyen az Amifampridine SERB külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Fehér, kerek tablettá, egyik oldalon lapos felületű, másik oldalán törővonallal ellátott.

A tablettá egyenlő adagokra osztható.

10×1 db tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolás.

Dobozonként 90×1 db tablettát, 100×1 db tablettát és 120×1 db tablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgium

### **Gyártók**

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Németország

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgium

### **A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Az Amifampridine SERB ugyanazt a hatóanyagot tartalmazza, és ugyanolyan módon fejti ki hatását, mint az EU-ban már engedélyezett referenciakészítmény. Az Amifampridine SERB referenciakészítményét kivételes körülmények között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség a referenciakészítményre vonatkozó minden új információt évente felülvizsgál, és a referenciakészítmény kísérőirataiban tett frissítéseket kivétel nélkül – a megfelelő módon – az Amifampridine SERB kísérőirataiban is fel kell tüntetni, például a jelen betegájékoztatóban is.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.