

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

FIRDAPSE 10 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg amifampridinnel egyenértékű amifampridin-foszfát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, kerek 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

A FIRDAPSE-t 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. Egyetlen egyszeri adag sem 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

A FIRDAPSE-t 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 betegeknél 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

A FIRDAPSE 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 beállított 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 ellenőrizni 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 görcküszöböt. Ezek közé tartozik az olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazás, amelyek ismertén csökkentik az epilepsziás görcküszöböt (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, akiknél 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 óvatosnak 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 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 klopazin.

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

A FIRDAPSE alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a FIRDAPSE kezelés alatt. Nem állnak rendelkezésre megfelelő klinikai adatok az amifampridin-expozíciónak kitett terhességekről. Az amifampridin nem mutatott hatást az embriófotális 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. A FIRDAPSE alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

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 befolyásolhatja 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 dóziszfüggő.

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: A FIRDAPSE alkalmazása esetén jelentett mellékhatások

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

¹ 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 életjelek 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% 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 alanyból 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).

Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok kiinduláshoz viszonyított változásainak összefoglalása

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

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

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

^c 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).

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

^e p-érték a Wilcoxon-féle rangösszeg próba alapján, a kezelések közötti különbségekre vonatkozóan.

Ezt a gyógyszert „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 minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás:

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

Emberekben az amifampridin felszívódásának ütemét és mértékét az étel befolyásolja (lásd 2. 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%.

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

Amifampridin 20 mg	C_{max} (ng/ml) átlag (SD), tartomány	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) átlag (SD), tartomány	T_{max} (h) átlag(SD), tartomány	$t_{1/2}$ (h) átlag (SD), tartomány
Éhomi (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
Étkezés utáni* (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

* 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.

3. 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
Amifampridin farmakokinetikai paramétereinek átlagértékei								
AUC _{0-t} (ng·óra/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (ng·óra/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C _{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T _{max} (óra)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (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 (sorrendben) 0,408 volt a gyors és 0,172 volt a lassú acetilátor típus esetén.

Eloszlás

Az amifampridin eloszlását patkányokon tanulmányozták. Izotóppal jelölt [¹⁴C] 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 egy fő 3-N-acetilált amifampridin metabolittá alakul.

Elimináció

Emberben az amifampridin 93,2 – 100%-a vizeletben, amifampridin formájában (19%) és a 3-N-acetilált amifampridin metabolitként (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 4. 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 4. táblázat). Az amifampridin AUC_{0-∞} 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 acetilálónál, és legfeljebb 4-szer volt 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. Bár a metabolit nem hat a káliumcsatornákra, az akkumuláció miatti lehetséges célon kívüli (off-target) hatások nem ismertek.

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

	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·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
$C_{\max}$ (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
$T_{\max}$ (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·h/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/kg-ig nem figyeltek meg légzőrendszerrel kapcsolatos hatást, illetve 40 mg/kg-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/kg/nap dózisokig folytatták. Az amifampridinnak legfeljebb 75 mg/kg/nap dózisokig 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/posztnatális reprodukív vizsgálatban a halvaszületett utóddal rendelkező anyák százalékos arányának dózisfüggő emelkedését (16,7% – 20%) figyelték meg 22,5 mg/kg/nap és 75 mg/kg/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/kg/nap dózisoknál a közvetlenül a születést megelőzően végzett értékelés során nem volt az embriofötális 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

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 tablettát tartalmazó, perforált, egységadagos, hővel formált buboréksomagolás (hővel formált alumínium-PVC/PVDC laminált rétegek).

Egy dobozban 10, egyenként 10 tablettát tartalmazó fóliacsík, összesen tehát 100 tablettát tartalmazó.

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/1/09/601/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. december 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. augusztus 23.

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
GYÁRTÓK**
- 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**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A
KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

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 kezelőorvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A gyógyászati termék időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésének 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 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.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát hogy évente frissíti a készítmény hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó információkat a Lambert–Eaton-féle myastheniás szindrómában (LEMS) szenvedő betegeknél.	Évente, az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásával párhuzamosan.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

FIRDAPSE 10 mg tabletta
amifampridin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg amifampridinnel egyenértékű amifampridin-foszfát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékföliában 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/1/09/601/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

FIRDAPSE

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

A mellékelt egyedi azonosítót tartalmazó 2D vonalkód.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBERI SZEMMEL OLVASHATÓ ADATOK

PC:
SN:
NN:

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

Perforált, egységadagos, hővel formált buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

FIRDAPSE 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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

FIRDAPSE 10 mg tabletta

amifampridin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a FIRDAPSE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A FIRDAPSE-t 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, ún. 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.

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

2. Tudnivalók a FIRDAPSE szedése előtt

Ne szedje a FIRDAPSE-t:

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), amilyenek 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

A FIRDAPSE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mondja el kezelőorvosának, ha a következők bármelyike érvényes Önre:

asztmás,
kórelőzményben görcsrohamok (konvulziók) szerepelnek,
vesebetegségben szenved,
májbetegségben szenved.

Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja, hogyan hat Önre a FIRDAPSE, 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 a FIRDAPSE okozhat-e Önnél rákos daganatot.

Akármilyen kezelőorvoshoz fordul is, tájékoztassa, hogy FIRDAPSE-t szed.

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

görcsrohamok (konvulziók),
asztma.

Egyéb gyógyszerek és a FIRDAPSE

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

Bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatják FIRDAPSE hatását. A következő gyógyszereket nem szabad együtt szedni a FIRDAPSE-vel:

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 a FIRDAPSE-t”)

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

malária elleni gyógyszerek (például halofantrin és meflokin),
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, klozapin),
Parkinson-kór kezelésére adott gyógyszerek – antikolinerg szerek (például trihexifenidil, 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.

A FIRDAPSE-t 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 a FIRDAPSE kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Kezelőorvosával meg kell beszélnie a FIRDAPSE 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 a FIRDAPSE-t?

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 tablettá) 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 tablettá, időközökkel bevéve). A 20 mg feletti napi teljes adagot kettő-négy külön adagra kell osztani. Egyetlen egyszeri adag sem haladhatja meg a 20 mg-ot (két tablettát).

A tablettákon van egy törővonal, amely mentén félbetörhető. A tablettákat egy kis vízzel, étkezés közben kell bevenni.

Máj- vagy vesebetegségben szenvedő betegek:

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

Ha az előírtnál több FIRDAPSE-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a FIRDAPSE-t

Ha elfelejtette bevenni a FIRDAPSE-t, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, hanem folytassa a kezelést a kezelőorvos előírása szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a FIRDAPSE 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),
tapintásérzet és érzékelés csökkenése
hányinger
szédülés
fokozott izzadás, hideg verejtékezés

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

gyomorfájás
hideg kéz és láb

Egyéb mellékhatások:

A legtöbb mellékhatás erőssége és gyakorisága az Ön által szedett 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 körelőzményben szerepel az asztma,
homályos látás,
szívritmuszavarok, gyors vagy szabálytalan szívverés, amelyet palpitációnak is neveznek,
gyengeség, fáradtság, fejfájás,
szorongás, alvászavarok, álmoság,
mozgászavar (korea), izomgörcs vagy -rángás (mioklonus),
a vérvizsgálatokban bizonyos májenzimek (transzaminázok) szintjének emelkedése,
csökkent tapintási vagy érzékelési képesség,
fokozott izzadás, hideg verejtékezés.

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 a FIRDAPSE-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől 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 a FIRDAPSE?

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

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

Milyen a FIRDAPSE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

A tableta egyenlő adagokra osztható.

10 tablettát tartalmazó, perforált, egységadagos, hővel formált buboréksomagolás (hővel formált alumínium-PVC/PVDC laminált rétegek).

Egy dobozban 10, egyenként 10 tablettát tartalmazó fóliacsík, összesen tehát 100 tableta található.

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 betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „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 évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

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