

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amifampridina SERB 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene amifampridina fosfato equivalente a 10 mg di amifampridina.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, rotonde, di circa 10 mm, piatte da un lato, con una linea divisoria sull'altro lato.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto il controllo di un medico con esperienza nel trattamento della malattia.

Posologia

Amifampridina SERB deve essere somministrato in dosi suddivise, tre o quattro volte al giorno. La dose iniziale raccomandata di amifampridina è di 15 mg al giorno, e può essere aumentata con incrementi di 5 mg alla volta, ogni 4 o 5 giorni, fino ad un massimo di 60 mg al giorno. La dose singola non deve mai superare i 20 mg.

Le compresse devono essere assunte con il cibo. Consultare il paragrafo 5.2 per ulteriori informazioni sulla biodisponibilità di amifampridina dopo l'assunzione di cibo e in condizioni di digiuno.

Se il trattamento è interrotto, i pazienti possono manifestare alcuni dei sintomi della LEMS.

Compromissione renale o epatica

Amifampridina SERB deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale o epatica. Nei pazienti che presentano una compromissione della funzione renale o epatica, moderata o severa, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg di amifampridina (mezza compressa), una volta al giorno. Per i pazienti con lieve compromissione della funzione renale o epatica, si raccomanda una dose iniziale di 10 mg di amifampridina al giorno (5 mg due volte al giorno). Per tali pazienti si raccomanda un aumento più lento della dose, rispetto a quelli senza compromissione renale o epatica, con dosi che si devono aumentare di 5 mg ogni 7 giorni. Se si manifestano reazioni indesiderate, l'aumento graduale della dose deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni, la sicurezza e l'efficacia di Amifampridina SERB non è stata stabilita.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Epilessia

Asma non controllata

Uso concomitante con sultopride (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)

Uso concomitante con medicinali a ristretto indice terapeutico (vedere paragrafo 4.5)

Uso concomitante con medicinali di cui sia noto il potenziale di causare l'intervallo QTc prolungato
Sindromi congenite del QT (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale ed epatica

In pazienti con compromissione renale è stato condotto uno studio di fase I, con dose singola, per valutare la farmacocinetica di amifampridina. (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione epatica. I pazienti con compromissione renale o epatica devono essere sottoposti ad un attento controllo, a causa del rischio di un significativo aumento dell'esposizione al medicinale. Nei pazienti con compromissione renale o epatica, l'aumento graduale della dose di amifampridina deve essere più lento rispetto ai pazienti la cui funzione renale ed epatica è normale. Se si manifestano reazioni indesiderate, l'aumento graduale della dose deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Crisi convulsive

L'esposizione ad amifampridina è associata ad un aumento del rischio di crisi convulsive epilettiche. Il rischio di crisi convulsive è dose-dipendente ed è maggiore nei pazienti che presentano fattori di rischio che abbassano la soglia convulsiva; in ciò è compreso anche l'associazione d'uso con altri medicinali di cui è noto l'effetto di abbassamento della soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5). In caso di crisi convulsiva, il trattamento deve essere interrotto.

Rischio di carcinogenicità

In uno studio di carcinogenicità alimentare della durata di 2 anni, in ratti trattati con amifampridina, sono stati osservati Schwannomi benigni e maligni (vedere paragrafo 5.3). In una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, l'amifampridina non è risultata genotossica. In questo momento, la correlazione tra l'uso di amifampridina e lo sviluppo di tumori nell'uomo, non è nota.

La maggior parte degli Schwannomi è benigna e asintomatica. Possono presentarsi in molte posizioni, pertanto la presentazione clinica può essere varia. Per i pazienti che presentano sintomi quali una massa dolorosa alla palpazione o sintomi simili a neuropatia da compressione, deve essere considerata una diagnosi di Schwannoma. Gli Schwannomi generalmente presentano una crescita lenta e possono essere presenti per mesi o anni senza produrre sintomi. Per ogni paziente che sviluppa uno Schwannoma, il beneficio della continuazione del trattamento con amifampridina deve essere riesaminato.

L'amifampridina deve essere usata con cautela nei pazienti con un aumentato rischio di Schwannomi, come, ad esempio, pazienti con storia clinica precedente di tali tumori, neurofibromatosi di tipo 2 o schwannomatosi.

Effetti cardiaci

All'inizio del trattamento, sono indicati il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico (ECG) e, in seguito, con cadenza annuale. In caso di segni e sintomi indicativi di aritmie cardiache, l'ECG deve essere effettuato immediatamente.

Patologie concomitanti

I pazienti devono essere istruiti ad informare i medici circa l'assunzione di questo medicinale; può infatti rendersi necessario un attento monitoraggio di una patologia concomitante (in particolare l'asma).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Medicinali eliminati attraverso metabolismo o secrezione attiva

Non vi sono dati circa gli effetti di amifampridina sul metabolismo o sulla secrezione attiva di altri medicinali. Occorre quindi seguire con particolare attenzione i pazienti sottoposti a un trattamento concomitante con medicinali eliminati attraverso metabolismo o secrezione attiva. Se possibile, è consigliato il monitoraggio. Se necessario, si dovrà adeguare la dose del medicinale somministrato contemporaneamente. È controindicato l'uso concomitante di medicinali con stretto indice terapeutico (vedere paragrafo 4.3).

Sostanze che sono potenti inibitori degli enzimi che metabolizzano i medicinali (vedere paragrafo 5.2)

Sembra improbabile che i potenti inibitori dell'enzima P450 (CYP450) come, ad esempio, cimetidina, ketoconazolo, possano inibire il metabolismo di amifampridina da parte degli enzimi *N*-acetiltransferasi (NAT) umani, provocando un aumento dell'esposizione ad amifampridina. I risultati dello studio *in vitro* sull'inibizione del CYP450 indicano che è improbabile che l'amifampridina abbia un ruolo nelle interazioni cliniche farmaco-farmaco su base metabolica, correlate all'inibizione del metabolismo tramite CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 dei medicinali somministrati in concomitanza. Malgrado ciò, i pazienti devono essere attentamente monitorati circa il manifestarsi di reazioni indesiderate, quando si inizia il trattamento con un potente inibitore di enzimi o un inibitore del trasporto renale. Se il trattamento con un potente inibitore viene interrotto, si devono monitorare i pazienti per verificare l'efficacia, poiché potrebbe rendersi necessario un aumento di amifampridina.

Sostanze che sono potenti induttori di enzimi che metabolizzano i medicinali (vedere paragrafo 5.2)

I risultati di studi *in vitro* suggeriscono che, da parte di amifampridina, vi è un basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco dovute all'induzione degli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Interazioni farmacodinamiche

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche di amifampridina, è controindicato l'uso concomitante con sultopride o altri medicinali noti per causare l'intervallo QT prolungato (ad esempio, disopiramide, cisapride, domperidone, rifampicina e ketoconazolo), poiché tali associazioni possono aumentare il rischio di tachicardia ventricolare, e in particolare della torsione di punta (vedere paragrafi 4.3 e 5.1).

Associazioni che richiedono precauzioni di impiego

Medicinali di cui è noto l'effetto di abbassamento della soglia epilettica

L'uso concomitante di amifampridina e di sostanze di cui sia noto l'effetto di abbassamento della soglia epilettica, può aumentare il rischio di crisi convulsive. La decisione di somministrare sostanze concomitanti, pro-convulsivanti o in grado di abbassare la soglia epilettica, deve essere valutata con estrema attenzione, vista la gravità dei rischi associati. Tali sostanze comprendono gran parte degli

antidepressivi (antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), neurolettici (fenotiazine e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Associazioni da valutare

Medicinali con effetti atropinici

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali con effetti atropinici, che può ridurre l'effetto di entrambi i principi attivi. I medicinali con effetti atropinici includono antidepressivi triciclici, gran parte degli antistaminici atropinici H1, anticolinergici, medicinali anti-Parkinson, antispasmodici atropinici, disopiramide, neurolettici fenotiazinici e clozapina.

Medicinali con effetti colinergici

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali con effetti colinergici (per esempio, inibitori diretti o indiretti della colinesterasi), perché può aumentare l'effetto di entrambi i principi attivi.

Medicinali miorilassanti ad azione non depolarizzante

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali miorilassanti ad azione non depolarizzante (per esempio, mivacurio e pipercurio), che può ridurre l'effetto di entrambi i principi attivi.

Medicinali miorilassanti ad azione depolarizzante

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali miorilassanti ad azione depolarizzante (per esempio, sussametonio) perché può ridurre l'effetto di entrambi i principi attivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amifampridina non deve essere usata durante la gravidanza. Durante il trattamento con amifampridina, le donne in età fertile devono usare efficaci misure contraccettive. Non sono disponibili dati clinici adeguati relativi all'esposizione ad amifampridina durante la gravidanza. Nel coniglio, amifampridina non ha mostrato alcun effetto sulla sopravvivenza e sullo sviluppo embrio-fetale; tuttavia, nel ratto, è stato osservato un aumento del numero di madri che partoriscono una prole nata morta (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'amifampridina sia escreta nel latte materno umano. Negli animali, i dati disponibili sulla riproduzione hanno rivelato la presenza di amifampridina nel latte di madri in allattamento. In caso di esposizione ad amifampridina attraverso il latte materno, la valutazione di animali neonati allattati con latte materno, non ha fornito alcuna indicazione di reazioni avverse. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Amifampridina SERB, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

In relazione agli effetti di amifampridina sulla funzione riproduttiva, sono disponibili dati non clinici di sicurezza. In studi non clinici con amifampridina, non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Amifampridina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, a causa di reazioni indesiderate quali sonnolenza, capogiri, crisi convulsive e visione annebbiata (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni indesiderate più frequentemente segnalate sono le parestesie (tra cui le parestesie periferiche e peribuccali) e le patologie gastrointestinali (tra cui epigastralgia, diarrea, nausea e dolore addominale). Intensità e incidenza di gran parte delle reazioni indesiderate sono dose-dipendenti.

Nella sottostante Tabella 1 sono elencate le reazioni indesiderate segnalate con amifampridina.

Tabella delle reazioni indesiderate

Le frequenze sono definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), molto raro ($< 1/10,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun raggruppamento di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di severità decrescente.

Sulla base di uno studio clinico, a una dose singola di 30 mg o 60 mg, in volontari sani, le frequenze sono state stimate per valutare gli effetti di amifampridina sulla ripolarizzazione cardiaca.

Tabella 1: Reazioni indesiderate segnalate con amifampridina

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito da MedDRA	Frequenza
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno, ansia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni, corea, mioclonia, sonnolenza, debolezza, stanchezza, cefalea	Non nota
	capogiro ¹ , ipoestesia ¹ , parestesia ¹	Molto comune
Patologie dell'occhio	Visione annebbiata	Non nota
Patologie cardiache	Disturbi del ritmo cardiaco, palpitazioni	Non nota
Patologie vascolari	Sindrome di Raynaud	Non nota
	Estremità fredde ¹	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipersecrezione bronchiale, attacco asmatico in pazienti asmatici o pazienti con un'anamnesi di asma, tosse	Non nota
Patologie gastrointestinali	Ipoestesia orale ¹ , parestesia orale ¹ , parestesie periferiche e peribuccali, nausea ¹	Molto comune
	Dolore addominale	Comune
	Diarrea, epigastralgia	Non nota
Patologie epatobiliari	Livelli di enzimi epatici elevati (transaminasi)	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi ¹ , sudore freddo ¹	Molto comune

¹Reazioni indesiderate osservate in uno studio clinico, in volontari sani, per valutare gli effetti di amifampridina, a una dose singola di 30 mg o 60 mg, sulla ripolarizzazione cardiaca .

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza relativa al sovradosaggio è limitata. Il sovradosaggio acuto si manifesta con vomito e dolore addominale. In caso di sovradosaggio, il paziente deve interrompere il trattamento. Non sono noti antidoti specifici. Una terapia di supporto deve essere somministrata secondo le indicazioni cliniche, che comprendono anche un attento controllo dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX05.

Meccanismo d'azione

L'amifampridina blocca i canali del potassio voltaggio-dipendenti, e in tal modo prolunga la depolarizzazione della membrana cellulare presinaptica. Il prolungamento del potenziale d'azione aumenta il trasporto del calcio nelle terminazioni nervose. Il conseguente incremento delle concentrazioni di calcio intracellulare agevola l'esocitosi delle vescicole contenenti acetilcolina, e questo, a sua volta, favorisce la trasmissione neuromuscolare.

Tutto questo migliora la forza muscolare e l'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto a riposo (CMAP), di una differenza media ponderata complessiva di 1,69 mV (95 % CI da 0,60 a 2,77).

Effetti farmacodinamici

Il profilo farmacodinamico di amifampridina è stato studiato nell'ambito di un intervallo di dosi. Uno studio prospettico randomizzato, controllato verso placebo, condotto su 26 pazienti affetti da sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS), ha evidenziato l'efficacia clinica di amifampridina, alla dose standard massima raccomandata di 60 mg al giorno (Sanders *et al* 2000). Due studi ulteriori per un totale di 57 pazienti affetti da LEMS, hanno riportato dati relativi a dosi più elevate di amifampridina. McEvoy *et al* 1989, riporta i dati di uno studio a breve termine, condotto su 12 pazienti affetti da LEMS, il quale ha dimostrato che la somministrazione di amifampridina a dosi fino a 100 mg al giorno, per un periodo di tre giorni, è risultata efficace per il trattamento dei sintomi autonomici e motori della LEMS. Sanders *et al* 1998, presenta dati di efficacia e sicurezza del trattamento con amifampridina a dosi fino a 100 mg al giorno, per 45 pazienti affetti da LEMS, sottoposti al trattamento per un periodo medio di 31 mesi. Pertanto, in circostanze eccezionali, dosi più elevate, fino a un massimo di 80 mg al giorno, possono avere effetti positivi se somministrate con un adeguato controllo di sicurezza. Si raccomanda di effettuare la titolazione della dose da 60 a 80 mg al giorno, con aumenti di 5 mg ogni 7 giorni. La titolazione con gli aumenti della dose deve essere interrotta se si manifestano reazioni avverse o anomalie nell'ECG.

In volontari sani, è stato utilizzato l'effetto di una singola dose di amifampridina fosfato da 30 mg o 60 mg per valutare la relazione farmacocinetica-QTc della concentrazione di amifampridina sull'esposizione alla ripolarizzazione cardiaca. Questa valutazione è stata condotta in uno studio di Fase 1, *crossover*, in doppio cieco, randomizzato, condotto in uomini e donne sani che sono acetilatori

lenti (n=52), per definire gli effetti di amifampridina fosfato sull'ECG a tali dosi, comparati con placebo e moxifloxacin (controllo positivo). Come da misurazioni della frequenza cardiaca e della durata degli intervalli di PR e QRS, non si sono manifestati effetti di amifampridina fosfato su frequenza cardiaca, conduzione atrioventricolare o depolarizzazione cardiaca. A seguito della somministrazione di amifampridina fosfato, nessuno dei soggetti ha sviluppato nuovi cambiamenti morfologici dell'ECG, clinicamente rilevanti. Come da misurazioni effettuate usando l'intervallo QTc, non è stato osservato alcun effetto di amifampridina fosfato sulla ripolarizzazione cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

In pazienti adulti con LEMS, di età pari o superiore a 18 anni (n=26), è stato condotto uno studio clinico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, con sospensione, per valutare l'efficacia e la sicurezza di amifampridina fosfato. Prima della randomizzazione i pazienti sono stati mantenuti per almeno 7 giorni con una dose stabile di amifampridina fosfato somministrata regolarmente. In questo studio di quattro giorni i pazienti al Giorno 0 sono stati randomizzati (1:1) con amifampridina fosfato (alla dose ottimale per il paziente) o con placebo. Il Giorno 0 sono state ottenute le valutazioni basali. Gli obiettivi primari (*primary endpoints*) hanno riguardato la modifica del punteggio dal valore basale registrato al 4° Giorno (*Change from baseline – CFB –*) in punteggi di Impressione Complessiva del Paziente (*Patient Global Impression – SGI –*) e di Miastenia Gravis Quantitativa (*Quantitative Myasthenia Gravis – QMG –*). Un obiettivo secondario (*secondary endpoint*) di efficacia ha riguardato la modifica del punteggio dal valore basale registrato al 4° Giorno al punteggio CGI-I determinato dai medici. Ai pazienti è stato permesso di utilizzare dosi stabili di inibitori della colinesterasi, ad azione periferica, o corticosteroidi. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti che si erano di recente sottoposti a terapie immunomodulanti (per esempio, azatioprina, micofenolato, ciclosporina), rituximab, immunoglobulina G per via endovenosa o plasmaferesi. I pazienti avevano un'età mediana pari a 55,5 anni (intervallo: 31-75 anni), il 62 % era di sesso femminile e il 38 % di sesso maschile.

In seguito al periodo di interruzione di 4 giorni, in doppio cieco, i pazienti trattati con amifampridina fosfato hanno mantenuto la forza muscolare, se comparati con i pazienti trattati con placebo che hanno mostrato un peggioramento della forza muscolare. La differenza media osservata tra i trattamenti, in termini di modifiche di QMG totale e SGI, rispetto al punteggio del valore basale, è stata pari, rispettivamente, a -6,54 (95 % CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) e 2,95 (95 % CI: 1,53, 4,38; p=0,0003), con entrambi i valori statisticamente favorevoli all'amifampridina fosfato. Inoltre, come determinato dai medici, nei pazienti che hanno continuato con amifampridina fosfato, i punteggi CGI-I al 4° Giorno hanno mostrato un significativo miglioramento, rispetto al placebo (p=0,0020).

Tabella 2: Sintesi dei cambiamenti negli obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*) di efficacia, dal valore basale

Valutazione	Amifampridina (n=13)	Placebo (n=13)
Punteggi QMG^a		
Media LS ^d	0,00	6,54
Differenza tra medie LS (95 % CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Valore p ^d	0,0004	
Punteggi SGI^b		
Media LS ^d	-0,64	-3,59
Differenza tra medie LS (95 % CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
Valore p ^d	0,0003	
Punteggi SGI^c		
Media (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Valore p ^e	0,0020	

^a Intervallo del punteggio totale QMG 0 - 39, 13 elementi, 0-3 punti a ogni test. Più punti = peggioramento dei sintomi.

^b SGI è una scala formata da 7 punti che valuta l'impressione complessiva degli effetti del trattamento oggetto dello studio (da 1=terribile a 7=entusiasta).

^c CGI-I è una scala formata da 7 punti basata sulla modifica di sintomi, comportamento e abilità funzionali (da 1= molto migliorati a 7= molto peggiorati).

^d Il CFB per il punteggio totale QMG è stato creato come la risposta con effetti fissi per i termini del trattamento e per il QMG, al valore basale.

^e Valore *p* basato sul test Wilcoxon (*Wilcoxon rank sum test*) per le differenze di trattamento.

Il medicinale di riferimento contenente amifampridina è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete sul medicinale di riferimento.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale di riferimento e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del medicinale di riferimento verrà aggiornato se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo, l'amifampridina somministrata per via orale viene assorbita rapidamente, e il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 0,6 – 1,3 ore (valori medi).

Nell'uomo, il tasso e l'entità dell'assorbimento di amifampridina sono influenzati dal cibo (vedere Tabella 3). Quando l'amifampridina fosfato è stata somministrata insieme al cibo, è stata osservata una diminuzione di C_{max} e AUC, e un aumento del tempo per il raggiungimento delle massime concentrazioni plasmatiche, rispetto alla somministrazione in assenza di cibo. In presenza di cibo, è stato osservato un aumento di 2 volte del tempo di raggiungimento della C_{max} (T_{max}). Analogamente, i valori di C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ sono risultati più alti a digiuno che a stomaco pieno. Complessivamente, sulla base di rapporti di medie geometriche (stomaco pieno rispetto a stomaco vuoto), il cibo ha rallentato e ridotto l'assorbimento di amifampridina, con una riduzione media dell'esposizione, valutata sulla base della C_{max} , del 44 % circa e una riduzione dell'esposizione, valutata sulla base della AUC, del 20 % circa.

Nello studio sugli effetti del cibo, fra i soggetti, le evidenti differenze nell'emivita di eliminazione plasmatica terminale sono risultate da 3 a 4 volte superiori. La biodisponibilità è di circa il 93 – 100 %, sulla base della rilevazione, nelle urine, di amifampridina non metabolizzata e del principale metabolita, amifampridina 3-N-acetilata.

Tabella 3: Parametri farmacocinetici di amifampridina dopo somministrazione, a digiuno o a stomaco pieno, di una singola dose orale di amifampridina fosfato

Amifampridina 20 mg	C_{max} (ng/ml) media (DS), intervallo	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) media (DS), intervallo	T_{max} (h) media (DS), intervallo	$t_{1/2}$ (h) media (DS), intervallo
A digiuno (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
A stomaco pieno* (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

* Consumo di un pasto standard ad alto tenore di grassi

In uno studio condotto su volontari sani, l'esposizione sistemica di amifampridina è stata marcatamente influenzata dall'attività metabolica di acetilazione complessiva degli enzimi NAT e del genotipo NAT2. I geni NAT sono altamente polimorfi e determinano fenotipi con attività di

acetilazione a velocità variabile, che oscilla tra lenta e veloce. Nello studio condotto su volontari sani, sono stati definiti acetilatori veloci quelli con un tasso di metaboliti della caffeina > 0,3 e acetilatori lenti quelli con un tasso di metaboliti della caffeina < 0,2. Negli acetilatori lenti l'esposizione ad amifampridina è stata significativamente maggiore rispetto agli acetilatori veloci. Tra acetilatori veloci e lenti, e a tutti i livelli di dose, sono state osservate differenze statisticamente significative nei parametri farmacocinetici di amifampridina C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ e *clearance* apparente. In questo studio, gli acetilatori lenti hanno manifestato più reazioni indesiderate rispetto agli acetilatori veloci. In questo studio, il profilo di sicurezza è coerente con le reazioni indesiderate osservate nei pazienti trattati con amifampridina.

Tabella 4: Media dei parametri farmacocinetici di amifampridina, in soggetti sani, fenotipi acetilatori lenti e veloci, dopo singole dosi orali (5-30 mg)

Dose di amifampridina (mg)	5		10		20		30	
Soggetti (n)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotipo dell'acetilatore	Veloce	Lento	Veloce	Lento	Veloce	Lento	Veloce	Lento
Media dei parametri PK di amifampridina								
AUC_{0-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C_{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T_{max} (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
$t_{1/2}$ (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

In questi 12 soggetti esposti a quattro dosi crescenti, i tassi medi di acetilazione della caffeina sono stati 0,408 e 0,172, rispettivamente, per gli acetilatori veloci e gli acetilatori lenti.

Distribuzione

La distribuzione di amifampridina è stata studiata nel ratto. Dopo somministrazione orale di amifampridina radiomarcata [^{14}C], il materiale radioattivo è stato rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e si è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Le concentrazioni nei tessuti sono in genere simili o maggiori di quelle nel plasma, e massime negli organi escretori (fegato, reni e tratto gastrointestinale) ed in alcuni tessuti ghiandolari (lacrimale, salivare, mucose, ipofisi e tiroide).

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* e *in vivo* sull'uomo indicano che l'amifampridina è metabolizzata in un unico metabolita principale, l'amifampridina 3-*N*-acetilata.

Eliminazione

Nell'uomo, entro 24 ore dalla somministrazione, dal 93,2 % al 100 % di amifampridina viene escreta nelle urine come amifampridina (19 %) e come metabolita amifampridina 3-*N*-acetilata (dal 74,0 % all'81,7 %). L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 2,5 ore per amifampridina e di 4 ore per il metabolita amifampridina 3-*N*-acetilata.

La *clearance* complessiva di amifampridina è dovuta principalmente al metabolismo mediante *N*-acetilazione e il fenotipo acetilatore ha un effetto maggiore sul metabolismo e l'eliminazione individuali di amifampridina, rispetto all'eliminazione stabilita sulla base della funzione renale (vedere tabella 5).

Compromissione renale

L'esposizione ad amifampridina è stata generalmente più elevata nei soggetti con compromissione renale, rispetto ai soggetti con una funzione renale nella norma; l'effetto del fenotipo di NAT2 ha però avuto un effetto maggiore sull'esposizione individuale ad amifampridina, rispetto alla condizione della funzione renale (vedere tabella 5). L'esposizione ad amifampridina, valutata sulla base della $AUC_{0-\infty}$, è stata fino a 2 volte superiore negli acetilatori lenti e fino a 3 volte superiore negli acetilatori veloci con severa compromissione renale, rispetto ai soggetti con funzione renale nella norma. L'esposizione valutata sulla base della C_{max} è stata marginalmente influenzata dalla compromissione renale, a prescindere dallo stato dell'acetilazione.

Al contrario, i livelli di esposizione al metabolita 3-*N*-acetile hanno risentito in misura maggiore della compromissione renale, rispetto ai parametri relativi ad amifampridina. L'esposizione al metabolita 3-*N*-acetile, valutata sulla base della $AUC_{0-\infty}$, è stata fino a 6,8 volte superiore negli acetilatori lenti e fino a 4 volte superiore negli acetilatori veloci con severa compromissione renale, rispetto ai soggetti con funzione renale nella norma. L'esposizione valutata sulla base della C_{max} , a prescindere dallo stato dell'acetilazione, è stata solo marginalmente influenzata dalla compromissione renale. Sebbene il metabolita sia inattivo per i canali del potassio, le potenziali conseguenze dell'accumulo nei tessuti non bersaglio non sono note.

Tabella 5: Media dei parametri di PK di amifampridina, in soggetti con funzione renale normale e compromessa, in fenotipi acetilatori lenti e veloci, dopo la somministrazione di una singola dose orale (10 mg)

Condizione della funzione renale	Normale		Lieve compromissione		Moderata compromissione		Severa compromissione	
	Soggetti (n)	Fenotipo di NAT2	Soggetti (n)	Fenotipo di NAT2	Soggetti (n)	Fenotipo di NAT2	Soggetti (n)	Fenotipo di NAT2
Media dei parametri farmacocinetici (PK) di amifampridina								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·ora/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} (ore)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (ore)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Media dei parametri farmacocinetici (PK) di 3-<i>N</i>-acetil amifampridina								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·ora/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C_{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T_{max} (ore)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (ore)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica, non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di amifampridina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica:

Per i pazienti pediatrici, non esistono dati sulla farmacocinetica di amifampridina (vedere paragrafo 4.2).

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di amifampridina non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi farmacologici di sicurezza sui topi, non si sono osservati effetti sull'apparato respiratorio fino a 10 mg/kg, o sul sistema nervoso centrale fino a 40 mg/kg.

In studi di tossicità a dosi ripetute su topi e cani, si sono osservati effetti sul sistema nervoso centrale e autonomo, un aumento del peso del fegato e dei reni, nonché effetti cardiaci (blocco atrioventricolare di secondo grado). A causa della sensibilità dei modelli animali utilizzati, dagli studi sugli animali non si sono ottenuti margini di sicurezza per l'esposizione nell'uomo.

In uno studio sulla carcinogenicità alimentare nei ratti, della durata di 2 anni, l'amifampridina ha causato piccoli, ma statisticamente significativi, aumenti dose-correlati, nell'incidenza di Schwannomi in entrambi i sessi e di carcinomi endometriali nelle femmine. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

L'amifampridina non è risultata genotossica in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*.

Sono stati condotti degli studi sugli animali, topi e nei conigli, per la valutazione della tossicità di amifampridina sulla riproduzione e sullo sviluppo, con dosi fino a 75 mg/kg/die. Nei topi trattati con dosi fino a 75 mg/kg/die, amifampridina non ha provocato alcuna reazione indesiderata sulla fertilità maschile o femminile, e non è stato osservato alcun effetto sullo sviluppo post-natale o sulla fertilità, nella progenie degli animali trattati. In uno studio sulla riproduzione, relativo al periodo perinatale/postnatale, condotto su femmine gravide di topo trattate con amifampridina, con dosi pari a 22,5 mg/kg/die e 75 mg/kg/die (1,1 e 2,7 volte la dose di 80 mg/die nell'uomo, sulla base della C_{max}), è stato osservato un incremento dose-correlato della percentuale di madri con prole nata morta (16,7 %-20 %). Tuttavia, in uno studio simile su femmine gravide di coniglio, con dosi fino a 57 mg/kg/die, non vi è stato alcun effetto sulla sopravvivenza embrio-fetale, valutata subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Calcio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 x 1 compresse in blister perforati monodose in alluminio-PVC/PVDC.

Confezioni da 90 x 1 compresse, 100 x 1 compresse e 120 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A: ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amifampridina SERB 10 mg compresse
amifampridina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene amifampridina fosfato equivalente a 10 mg di amifampridina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 x 1 compresse
100 x 1 compresse
120 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Amifampridina SERB

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister Termoformati Perforati Monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amifampridina SERB 10 mg compresse
amifampridina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERB S.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B: FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Amifampridina SERB 10 mg compresse

amifampridina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Amifampridina SERB e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Amifampridina SERB
3. Come prendere Amifampridina SERB
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Amifampridina SERB
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Amifampridina SERB e a cosa serve

Amifampridina SERB contiene il principio attivo amifampridina.

Amifampridina SERB viene usato negli adulti per trattare i sintomi di una malattia dei nervi e dei muscoli chiamata sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS). Tale patologia interessa la trasmissione degli impulsi nervosi ai muscoli, provocando debolezza muscolare. Essa può associarsi ad alcuni tipi di tumore (forma paraneoplastica di LEMS) o all'assenza di tali tumori (forma non paraneoplastica di LEMS).

Nei pazienti affetti da questa patologia, una sostanza chimica denominata acetilcolina, che trasmette gli impulsi nervosi ai muscoli, non viene rilasciata normalmente e il muscolo non riceve, in tutto o in parte, i segnali nervosi.

Amifampridina SERB funziona aumentando il rilascio dell'acetilcolina e favorendo la ricezione dei segnali nervosi da parte dei muscoli.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Amifampridina SERB

Non prenda Amifampridina SERB

se è allergico ad amifampridina, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Se è affetto da asma non controllata,

se è epilettico,

Insieme a medicinali che possano alterare l'attività elettrica del cuore (intervallo QT Prolungato-rilevabile con elettrocardiogramma), come:

sultropride (un medicinale prescritto per il trattamento di alcuni disturbi comportamentali negli adulti), un medicinale antiaritmico (ad esempio, disopiramide)

medicinali per il trattamento di problemi digestivi (ad esempio, cisapride, domperidone)

medicinali per il trattamento di infezioni - antibiotici (ad esempio, rifampicina) e antifungini (e.g., ketoconazolo).

Insieme a medicinali che hanno la dose terapeutica vicina alla dose massima di sicurezza, Se ha problemi cardiaci dalla nascita (sindrome congenita del QT).

In caso di dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Amifampridina SERB.

Informi il medico se ha

Asma

Una storia di crisi (convulsioni)

Problemi renali

Problemi al fegato

Il medico controllerà attentamente gli effetti di Amifampridina SERB su di lei, e potrà modificare la dose dei medicinali che lei assume. Egli inoltre le chiederà di effettuare una visita cardiologica all'inizio del trattamento e in seguito annualmente.

Se lei è affetto da LEMS ma non dal cancro, prima di cominciare il trattamento il medico effettuerà un'accurata valutazione dei potenziali rischi di cancro associati a Amifampridina SERB.

Informi tutti i medici che consulta del fatto che sta usando Amifampridina SERB.

Interrompa il trattamento e consulti immediatamente il medico in caso di:

Crisi (convulsioni)

Asma

Altri medicinali e Amifampridina SERB

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interagire con Amifampridina SERB quando assunti insieme. I seguenti medicinali non devono essere assunti in combinazione con Amifampridina SERB:

Medicinali che possono modificare l'attività elettrica del cuore (intervallo QT prolungato, rilevabile con elettrocardiogramma), ad esempio, sultopride, disopiramide, cisapride, domperidone, rifampicina e ketoconazolo (vedere "Non prenda Amifampridina SERB").

È particolarmente importante informare il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali o sta programmando di iniziare ad assumere i seguenti medicinali:

Antimalarici (per esempio, alofantrina e meflochina)

Tramadol (un antidolorifico)

Antidepressivi – antidepressivi triciclici (per esempio, clomipramina, amoxapina), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (per esempio, citalopram, dapoxetina) e antidepressivi atipici (per esempio, bupropione)

Medicinali per disturbi mentali (per esempio, aloperidolo, carbamazepina, clorpromazina, clozapina)

Medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson - anticolinergici (per esempio, trietilfenidile, mesylato), inibitori MAO-B (per esempio, selegilina, deprenyl), inibitori COMT (per esempio, entacapone)

Medicinale per il trattamento delle allergie - antistaminici (per esempio, terfenadina, astemizolo, cimetidina)

Medicinali per il rilassamento muscolare - (per esempio, mivacurio, pipercurio, succinilcolina)

Sedativi (per esempio, barbiturici)

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.>

Amifampridina SERB non deve essere usato durante la gravidanza. Deve fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Se la paziente scopre di essere in gravidanza durante il trattamento, dovrà informare immediatamente il medico.

Non è noto se Amifampridina SERB sia escreto nel latte materno umano. Deve discutere con il medico i rischi e benefici della prosecuzione della terapia con Amifampridina SERB durante l'allattamento con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare sonnolenza, capogiri, crisi (convulsioni) e visione annebbiata e può quindi alterare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Non guidi e non usi macchinari se le si manifestano tali effetti indesiderati.

3. Come prendere Amifampridina SERB

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose da assumere viene stabilita dal medico in base all'intensità dei sintomi e ad alcuni fattori genetici. Tale dose è adatta solo a lei.

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg di amifampridina (mezza compressa), tre volte al giorno (cioè 15 mg al giorno). Il medico può aumentare gradualmente tale dosaggio, a 5 mg (mezza compressa) quattro volte al giorno (cioè, 20 mg al giorno). In seguito il medico può continuare ad aumentare la dose giornaliera totale aggiungendo 5 mg (mezza compressa) al giorno, ogni 4 o 5 giorni.

La dose massima raccomandata è di 60 mg al giorno (cioè un totale di sei compresse da prendere a intervalli durante la giornata). Le dosi giornaliere complessive superiori a 20 mg devono essere divise in dosi separate (da due a quattro). La dose singola non deve mai superare i 20 mg (due compresse).

Le compresse hanno una linea di incisione che consente di dividerle a metà. Le compresse devono essere inghiottite con un po' d'acqua e ingerendo anche del cibo.

Pazienti affetti da patologie renali e del fegato:

I pazienti affetti da patologie renali e del fegato devono usare Amifampridina SERB con cautela. Per i pazienti affetti da problemi renali o del fegato, moderati o gravi, si raccomanda una dose iniziale giornaliera di Amifampridina SERB di 5 mg (mezza compressa). Ai pazienti affetti da problemi renali o del fegato lievi, si raccomanda una dose iniziale giornaliera di Amifampridina SERB di 10 mg (5 mg due volte al giorno). In questi pazienti, la dose di Amifampridina SERB deve essere incrementata più lentamente, con dosi che aumentano di 5 mg ogni 7 giorni, rispetto ai pazienti che non lamentano disturbi renali o del fegato. Nel caso si manifestassero effetti indesiderati, bisogna consultare il medico, in quanto potrebbe essere necessario interrompere l'aumento della dose.

Se prende più Amifampridina SERB di quanto deve

Se prende più Amifampridina SERB di quanto deve, potrà avere vomito o mal di stomaco. Se avverte uno qualsiasi di questi sintomi, consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Amifampridina SERB

Se dimentica di prendere Amifampridina SERB, non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata, ma continui il trattamento secondo le prescrizioni del medico.

Se interrompe il trattamento con Amifampridina SERB

Se interrompe il trattamento, potrebbe avvertire sintomi quali stanchezza, riflessi lenti e stipsi. Non interrompa il trattamento senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa il trattamento e consulti immediatamente il medico in caso di:

Crisi (convulsioni)
Asma

Effetti indesiderati molto comuni che si possono manifestare in più di 1 persona su 10 sono:

Formicolio e intorpidimento intorno alla bocca e alle estremità (mani e piedi)
Ridotto senso del tatto o ridotta sensibilità
Nausea
Capogiri
Aumento della sudorazione, sudore freddo

Effetti indesiderati comuni che si possono manifestare fino a 1 persona su 10:

Mal di stomaco
Mani e piedi freddi

Altri effetti indesiderati:

L'intensità e l'incidenza di gran parte degli effetti indesiderati dipende dalla dose che sta assumendo. Sono stati segnalati, tra gli altri, i seguenti effetti indesiderati (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Sindrome di Raynaud (disturbo circolatorio che interessa le dita delle mani e dei piedi)
Diarrea
Crisi (convulsioni)
Tosse, muco eccessivo o viscoso nelle vie respiratorie, attacchi d'asma nei pazienti asmatici o in quelli che hanno avuto episodi di asma in passato
Visione annebbiata
Disturbi del ritmo cardiaco, battito cardiaco accelerato o irregolare (palpitazioni)
Debolezza, stanchezza, cefalea
Ansia, disturbi del sonno, sonnolenza
Corea (disturbo del movimento), mioclonia (spasmo o contrazione muscolare)
Aumento di alcuni enzimi del fegato (transaminasi), rivelato dalle analisi del sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Amifampridina SERB

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Amifampridina SERB

Il principio attivo è l'amifampridina. Ogni compressa contiene amifampridina fosfato equivalente a 10 mg di amifampridina.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra e calcio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Amifampridina SERB e contenuto della confezione

Compressa bianca, rotonda, piatta da un lato, con una linea divisoria sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

10 x 1 compresse in blister perforati monodose in alluminio-PVC/PVDC.

Confezioni da 90 x 1 compresse, 100 x 1 compresse e 120 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgio

Produttori

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Germania

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgio

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Amifampridina SERB contiene lo stesso principio attivo e agisce nello stesso modo del medicinale di riferimento già autorizzato in EU. Al medicinale di riferimento è stata rilasciata una autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete sul medicinale di riferimento.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale di riferimento e il foglio illustrativo di Amifampridina SERB verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.