

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FIRDAPSE 10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra amifampridino fosfato, kuris atitinka 10 mg amifampridino. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Balta, apvali tabletė, plokščia vienoje pusėje ir su vagele kitoje pusėje.

Tabletę galima padalyti į lygias dalis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lamberto-Itono (*Lambert-Eaton*) miasteniniu sindromu (LEMS) sergančių suaugusiųjų simptominis gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint šios ligos gydymo patirties turinčiam gydytojui.

Dozavimas

FIRDAPSE skiriamas padalytas į dozes, tris arba keturis kartus per parą. Rekomenduojama pradinė dozė yra 15 mg amifampridino per parą, kurią galima didinti po 5 mg kas 4–5 dienas iki didžiausios 60 mg per parą dozės. Vienkartinė dozė negali viršyti 20 mg.

Tabletės turi būti geriamos valgio metu. Daugiau informacijos apie amifampridino biologinį įsisavinimą vartojant su maistu ir nevalgius žr. 5.2 skyriuje.

Nutraukus vaisto vartojimą, pacientai gali pajusti kai kuriuos LEMS simptomus.

Inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas

Pacientams, sergantiems kepenų arba inkstų funkcijos nepakankamumu, FIRDAPSE reikia vartoti atsargiai. Vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu sergantiems pacientams rekomenduojama pradinė amifampridino dozė yra 5 mg (pusė tabletės) kartą per parą. Pacientams, sergantiems lengvu inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu, rekomenduojama pradinė amifampridino dozė 10 mg (5 mg du kartus per parą) per parą. Šiems pacientams skiriamas vaisto dozės reikia titruoti lėčiau nei pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija nesutrikusi, ir didinti preparato dozės po 5 mg kas 7 dienas. Pasireiškus kokiai nors nepageidaujamai reakcijai, dozės didinamąjį titravimą reikia sustabdyti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

FIRDAPSE saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 17 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti tik per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai

Epilepsija

Nekontroliuojama astma

Sultoprido vartojimas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius)

Vaistinių preparatų, kurių siaura terapinio poveikio sritis, vartojimas (žr. 4.5 skyrių)

Vaistinių preparatų, kurie gali sukelti Q-T intervalo pailgėjimą, vartojimas

Pacientams, sergantiems įgimtais Q-T intervalo sindromais (žr. 4.4 skyrių)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas

Amifampridino farmakokinetinės savybės buvo įvertintos vienkartinės dozės I fazės tyrime su pacientais, kuriems nustatytas inkstų funkcijos nepakankamumas (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos nepakankamumu sergančių pacientų tyrimų neatlikta. Dėl vaistinio preparato ekspozicijos ženklus padidėjimo pavojus reikia atidžiai stebėti inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumu sergančius pacientus. Jiems skiriamo amifampridino dozė reikia titruoti lėčiau, nei pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija nesutrikusi. Pasireiškus kokiai nors nepageidaujamai reakcijai, dozės didinimą titravimą reikia sustabdyti (žr. 4.2 skyrių).

Traukulių priepuoliai

Amifampridino vartojimo poveikis siejamas su didesniu epilepsinių priepuolių pavojumi. Priepuolių pavojus priklauso nuo vaisto dozės, ir jis yra didesnis pacientams, turintiems epilepsinį slenkstį mažinančių rizikos veiksnių (įskaitant preparato vartojimą kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie mažina epilepsinį slenkstį) (žr. 4.5 skyrių). Ištikus priepuoliui gydymą reikia nutraukti.

Kancerogeniškumo rizika

Per 2 metų trukmės kancerogeniškumo dietoje tyrimą su pelėmis, gydytomis amifampridinu, nustatyta nepiktybinių ir piktybinių švanomų (žr. 5.3 skyrių). Pagal standartinius in vitro ir in vivo tyrimus amifampridino genotoksiškumas nenustatytas. Koreliacija tarp amifampridino vartojimo ir auglių susidarymo žmonėms šiuo metu nežinoma.

Dauguma švanomų yra nepiktybinės ir besimptomės. Jų gali atsirasti daugybėje vietų, todėl klinikinė raiška gali skirtis. Švanomos diagnozę reikia apsvastyti, jei pacientas skundžiasi skausmingais liečiant dariniais arba simptomais, panašiais į kompresinę neuropatiją. Švanomos dažniausiai auga lėtai, simptomų gali nebūti daugybę mėnesių ar metų. Reikia pakartotinai apsvastyti, ar naudinga tęsti gydymą amifampridinu kiekvienam pacientui, kuriam susidaro švanoma.

Amifampridiną reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems nustatyta didesnė švanomų rizika, pavyzdžiui, pacientams, kurių ligos istorijoje yra įrašų apie auglius, pavyzdžiui, 2 tipo neurofibromatozes ar švanomatozę.

Poveikis širdžiai

Pradėjus gydymą, o vėliau kas vienerius metus, reikia atlikti klinikinį ir elektrokardiogramos (EKG) rodmenų stebėjimą. Atsiradus širdies aritmijų požymių ir simptomų reikia nedelsiant padaryti EKG.

Gretutinės ligos

Pacientams būtina pasakyti, kad apie šio vaistinio preparato vartojimą jie privalo informuoti visus gydytojus, į kuriuos jie kreipiasi, nes gali reikėti atidžiai stebėti kitą ligą, kuria pacientas taip pat serga, ypač astmą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Vaistiniai preparatai iš organizmo pašalinami metabolizuojant ar aktyviosios sekrecijos būdu
Nėra duomenų apie amifampridino poveikį kitų vaistinių preparatų metabolizmui arba aktyviajai sekrecijai. Todėl šį vaistinį preparatą reikia ypač atsargiai skirti pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistiniais preparatais, kurie iš organizmo pašalinami metabolizuojant ar aktyviosios sekrecijos būdu. Jeigu įmanoma, pacientus rekomenduojama stebėti. Prireikus reikia koreguoti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę. Šio vaisto negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių siaura terapinio poveikio sritis (žr. 4.3 skyrių).

Medžiagos, kurios yra stiprūs vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų inhibitoriai (žr. 5.2 skyrių)

Mažai tikėtina, kad stiprūs citochromo P450 (CYP450) fermentų inhibitoriai (pvz., cimetidinas, ketokonazolas), darydami poveikį N-acetiltransferazės fermentams (NAT) gali slopinti amifampridino metabolizmą žmogaus organizme taip, kad padidėtų amifampridino ekspozicija. Remiantis tyrimo, kurio metu buvo tiriamas CYP450 slopinimas *in vitro* sąlygomis, rezultatais mažai tikėtina, jog amifampridinas turi poveikį metabolinei klinikinių vaistų sąveikai, atsižvelgiant į CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4 vykdomą kartu vartojamų vaistinių preparatų metabolizmą. Nepaisant to, pradedant gydymą stipriu fermentų arba inkstų nešiklių inhibitoriumi, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų. Nutraukus gydymą stipriu inhibitoriumi, reikia stebėti preparato veiksmingumą pacientams, kadangi gali reikėti padidinti amifampridino dozę.

Medžiagos, kurios yra stiprūs vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų induktoriai (žr. 5.2 skyrių)

In vitro studijų rezultatai rodo, kad vaistų sąveikos tikimybė yra maža dėl amifampridino atliekamos CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 fermentų indukcijos.

Farmakodinaminė sąveika

Dėl amifampridino farmakodinaminių savybių vaisto negalima vartoti kartu su sultopridu ar kitais vaistiniais preparatais, kurie žinomai sukelia QT intervalo pailgėjimą (pvz., dizopiramidu, cisapridu, domperidonu, rifampicinu ir ketokonazolu), kadangi šis derinys gali padidinti skilvelių tachikardijos, ypač polimorfinės skilvelių tachikardijos (*torsade de pointes*) riziką (žr. 4.3 ir 5.1 skyrius).

Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Epilepsinį slenkstį mažinantys vaistiniai preparatai

Kartu vartojant amifampridiną ir medžiagas, kurios mažina epilepsinį slenkstį, gali padidėti priepuolių pavojus. Atsižvelgiant į susijusios rizikos sunkumą, reikia atidžiai apsvarstyti sprendimą, kartu su šiuo preparatu skirti traukulius skatinančias arba epilepsinį slenkstį mažinančias medžiagas. Tokios medžiagos yra dauguma antidepresantų (tricikliai antidepresantai, selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai), neuroleptikai (fenotiazinai ir butirofenonai), meflokvinas, bupropionas ir tramadolis (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Deriniai, į kuriuos reikėtų atsižvelgti

Atropininį poveikį turintys vaistiniai preparatai

Amifampridino vartojant kartu su atropininio poveikio vaistiniais preparatais gali sumažėti abiejų veikliųjų medžiagų veiksmingumas ir į tai reikia atsižvelgti. Atropininį poveikį turintys vaistiniai preparatai yra tricikliai antidepresantai, dauguma H1 atropininių antihistaminų, anticholinerginiai vaistiniai preparatai nuo Parkinsono ligos, atropininiai vaistai nuo spazmų, dizopiramidas, fenotiazinų grupės neuroleptikai ir klozapinas.

Cholinerginį poveikį turintys vaistiniai preparatai

Amifampridino vartojant kartu su cholinerginio poveikio vaistiniais preparatais (pvz., tiesioginiais arba netiesioginiais cholinesterazės inhibitoriais) gali padidėti abiejų preparatų poveikis ir į tai reikia atsižvelgti.

Nedepoliarizuojantį raumenis atpalaiduojantį poveikį turintys vaistiniai preparatai

Amifampridino vartojant kartu su nedepoliarizuojančio raumenis atpalaiduojančio poveikio vaistiniais preparatais (pvz., mivakuriu, piperkuroniu) gali sumažėti abiejų preparatų veiksmingumas ir į tai reikia atsižvelgti.

Depoliarizuojantį raumenis atpalaiduojantį poveikį darantys vaistiniai preparatai

Amifampridino vartojant kartu su depoliarizuojančio raumenis atpalaiduojančio poveikio vaistiniais preparatais (pvz., suksametoniu) gali sumažėti abiejų preparatų veiksmingumas ir į tai reikia atsižvelgti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

FIRDAPSE nėštumo metu vartoti negalima. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo FIRDAPSE metu. Nėra pakankamų klinikinių duomenų apie amifampridino poveikį nėštumui. Amifampridinas neturi poveikio triušių embrionų ir vaisių gyvybingumui ir vystymuisi, tačiau stebėtas negyvų žiurkių palikuonių atsivedimo padažnėjimas (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar amifampridinas išsiskiria į motinos pieną. Turimi gyvūnų reprodukcijos duomenys rodo, kad amifampridino išsiskiria su žindančių patelių pienu. Žindomų gyvūnų naujagimių įvertinimas neparodė jokių nepageidaujamų reakcijų požymių gavus amifampridino su patelių pienu. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo FIRDAPSE.

Vaisingumas

Turima ikiklinikinių saugumo duomenų apie amifampridino poveikį reprodukcijai. Ikiklinikinių amifampridino tyrimų metu nebuvo stebėta kenksmingo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių)

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl nepageidaujamų reakcijų, kaip antai mieguistumo, galvos svaigimo, priepuolių ir neaiškaus matymo, amifampridinas gali silpnai arba vidutiniškai paveikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, yra parestezija (pvz., periferinė ir žandų parestezija) ir virškinimo trakto sutrikimai (pvz., epigastralgija, viduriavimas, pykinimas ir pilvo skausmas). Daugumos nepageidaujamų reakcijų intensyvumas ir dažnis priklauso nuo dozės.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant amifampridino.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažnis apskaičiuotas remiantis klinikiniu tyrimu, skirtu įvertinti vienos 30 mg arba 60 mg amifampridino dozės poveikį širdies repoliarizacijai sveikiems savanoriams.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant FIRDAPSE

MedDRA organų sistemų klasė	MedDRA terminas	Dažnis
Psichikos sutrikimai	Miego sutrikimai, nerimas.	Nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Traukuliai, chorėja, mioklonijos, mieguistumas, silpnumas, nuovargis, galvos skausmas	Nežinomas
	Galvos svaigimas ¹ , hipestezija ¹ , parestezija ¹	Labai dažnas
Akių sutrikimai	Neryškus matymas.	Nežinomas
Širdies sutrikimai	Širdies ritmo sutrikimai, palpitacijos.	Nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Reino (<i>Raynaud</i>) sindromas	Nežinomas
	Galūnių šalimas ¹	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Padidėjusi bronchų sekrecija, astmos priepuoliai astma sergantiems arba anksčiau sirgusiems pacientams, kosulys	Nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Burnos srities hipestezija ¹ , burnos srities parestezija ¹ , periferinė ir žandų srities parestezija, pykinimas ¹	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
	Viduriavimas, epigastralgija	Nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumas	Nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Hiperhidrozė ¹ , šaltas prakaitas ¹	Labai dažnas

¹ *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinio tyrimo, skirto įvertinti vienos 30 mg arba 60 mg amifampridino dozės poveikiui širdies repoliarizacijai sveikiems savanoriams, metu.*

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Patirties, susijusios su perdozavimu, yra nedaug. Ūminis perdozavimas pasireiškia vėmimu ir pilvo skausmu. Perdozavus preparato, pacientui reikia nutraukti gydymą. Specifinio priešnuodžio nėra. Reikia skirti palaikomąjį gydymą pagal kliniškes indikacijas, įskaitant atidų pagrindinių organizmo būklės rodmenų stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX05.

Veikimo mechanizmas

Amifampridinas blokuoja nuo įtampos priklausomus kalio kanalus ir taip pailgina presinapsinių ląstelių membranų depoliarizaciją. Pailginus veikimo potencialą, sustiprėja kalcio perdavimas į nervų galūnes. Dėl to padidėjus kalcio koncentracijai, ląstelės viduje palengvėja acetilcholino turinčių vezikulių egzocitozė, o tai sustiprina signalų perdavimą iš neuronų į raumenis.

Tai stiprina raumenį ir gerina suminį raumens veikimo potencialo (SRVP) amplitudės ramybės būsenoje, kai bendras svorinis skirtumų vidurkis yra 1,69 mV (95 % PI 0,60–2,77).

Farmakodinaminis poveikis

Ištirtos įvairių amifampridino dozių diapazono farmakodinaminės savybės. Perspektyvinis placebo kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 26 Lamberto-Itono miasteninių (LEMS) sindromu sergantys pacientai, patvirtino amifampridino klinikinį veiksmingumą, skiriant standartinę rekomenduojamą didžiausią 60 mg per parą dozę (*Sanders et al*, 2000). Atlikus kitus du tyrimus, kuriuose dalyvavo 57 LEMS sergantys pacientai, gauta duomenų apie didesnes amifampridino dozes. *McEvoy et al* (1989) pateikė trumpalaikio 12 pacientų, sergančių LEMS, tyrimo duomenys parodė, kad 3 dienų autonominių ir motorinių LEMS simptomų gydymas amifampridinu, skiriant iki 100 mg preparato per parą, yra veiksmingas. *Sanders et al* (1998) pateikė duomenų apie gydymo amifampridinu veiksmingumą ir saugumą, skiriant iki 100 mg preparato per parą dozę 45 LEMS sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi vidutiniškai 31 mėnesį. Todėl išimtiniais atvejais gali būti naudinga skirti didesnes (iki 80 mg per parą) dozes, tinkamai stebint vaisto saugumą pacientams. Titruoti dozę nuo 60 mg iki 80 mg per parą dozės rekomenduojama po 5 mg kas 7 dienas. Pasireiškus nepageidaujamai reakcijai arba nustačius EKG rodiklių nukrypimą nuo normos, didinamąją dozę titravimą reikia sustabdyti.

Analizuojant vienos 30 mg arba 60 mg amifampridino fosfato dozės poveikį bei farmakokinetinių savybių ir QTc intervalo ryšį, siekta įvertinti skirtingų amifampridino koncentracijų įtaką širdies repoliarizacijos procesams sveikiems savanoriams. Šis įvertinimas buvo atliktas I fazės, dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, persikryžiuojančiojo tyrimo metu, kurio tikslas buvo apibrėžti amifampridino fosfato poveikį EKG, naudojant šias dozes ir lyginant su placebo ir moksifloksacinu (pozityvi kontrolė), sveikiems vyrams ir moterims, kurių organizmuose vyksta lėtas acetilino procesas (n=52). Nepasireiškė jokio amifampridino fosfato poveikio širdies ritmui, atrioventrikuliariam laidumui ar širdies depoliarizacijai matuojant širdies ritmą, PR ir QRS intervalų trukmes. Nė vienam iš tiriamųjų nepasireiškė naujų kliniškai svarbių EKG morfologinių pokyčių po amifampridino fosfato pavartojimo. Vertinant QTc intervalą, nebuvo pastebėta jokio amifampridino fosfato poveikio širdies repoliarizacijai.

Kliniškinis veiksmingumas ir saugumas

Atliktas dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tiriamojo vaistinio preparato nutraukimo tyrimas, kuriuo siekta įvertinti amifampridino fosfato veiksmingumą ir saugumą

pacientams, kuriems diagnozuotas LEMS; tyrimas atliktas suaugusiems 18 metų arba vyresniems pacientams (n = 26). Pacientams bent 7 dienas prieš atsitiktinę atranką buvo skiriama pastovi amifampridino fosfato dozė tokiu pat vartojimo dažniu. Per šį keturių dienų trukmės tyrimą pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriama (santykiu 1:1) amifampridino fosfato (optimali paciento dozė) arba placebo (0-inę dieną). Pradiniai įvertinimai buvo atlikti 0-inę dieną. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo Bendrojo paciento įspūdžio (angl. *Patient Global Impression, SGI*) ir Kiekybinės generalizuotos miastenijos (angl. *Quantitative Myasthenia Gravis, QMG*) skalių įverčių pokytis nuo pradinių reikšmių iki 4-osios dienos. Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo CGI-I įverčio, kurį nustato gydantys gydytojai, pokytis nuo pradinių reikšmių iki 4-osios dienos. Pacientams buvo leidžiama vartoti pastovias periferinio poveikio cholinesterazės inhibitorių arba kortikosteroidų dozes. Pacientai, kuriems neseniai taikyta imunomoduliuojančioji terapija (pvz., azatiopinas, mikofenolatas, ciklosporinas), rituksimabas, intraveninis imunoglobulinas G ir plazmaferėzė, į tyrimą nebuvo įtraukti. Pacientų amžiaus mediana buvo 55,5 metų (intervalas: nuo 31 iki 75 metų), 62 % buvo moterys, o 38 % buvo vyrai.

Po 4 dienų dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato nutraukimo laikotarpio pacientai, gydyti amifampridino fosfatu, išlaikė raumenų jėgą, palyginus su placebo vartojusiais pacientais, kuriems raumenų jėga sumažėjo. Tarp tiriamųjų grupių pastebėtas vidutinis bendrojo QMG ir SGI skalių įverčių skirtumas nuo pradinių verčių buvo atitinkamai -6,54 (95 % PI: -9,78, -3,29; p = 0,0004) ir 2,95 (95 % PI: 1,53, 4,38; p = 0,0003); abu rodikliai yra statistiškai reikšmingi amifampridino fosfato naudai. Be to, 4-ąją dieną gydytojų apskaičiuoti CGI-I skalės įverčiai parodė reikšmingą pagerėjimą pacientams, kurie toliau vartojo amifampridino fosfatą, palyginus su placebo grupe (p = 0,0020).

Pagrindinių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių pokyčio nuo pradinių verčių santrauka

Įvertinimas	Amifampridinas (n = 13)	Placebas (n = 13)
QMG įverčiai ^a		
MK vidurkis ^d	0,00	6,54
MK vidurkio skirtumas (95 % PI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-reikšmė ^d	0,0004	
SGI įverčiai ^b		
MK vidurkis ^d	-0,64	-3,59
MK vidurkio skirtumas (95 % PI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-reikšmė ^d	0,0003	
CGI-I įverčiai ^c		
Vidurkis (SN)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-reikšmė ^e	0,0020	

^a Bendrojo QMG įverčio intervalas 0–39, 13 elementų, 0–3 taškai kiekviename vertinime.

Daugiau taškų = sunkesni simptomai.

^b SGI yra 7 taškų skalė, kuri vertina bendrąjį tiriamojo vaistinio preparato vartojimo įspūdį (1 = itin blogas, 7 = puikus).

^c CGI-I yra 7 taškų skalė, pagrįsta simptomų, elgesio ir funkcinių gebėjimų pokyčiais (1 = labai pagerėjo, 7 = labai pablogėjo).

^d Bendrojo QMG įverčio pokytis nuo pradinių reikšmių buvo sumodeliuotas kaip atsakas, naudojant fiksuotą gydymo poveikio vertinimą ir pradinį QMG įvertį.

^e p-reikšmė yra pagrįsta tiriamųjų grupių skirtumu, apskaičiuotu naudojant *Wilcoxon Rank Sum* testą.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną suvartotas amifampridinas greitai absorbuojamas žmogaus organizme ir plazmoje didžiausią koncentraciją pasiekia per 0,6–1,3 val. (vidutinės vertės).

Amifampridino absorbcijos greičiui ir apimčiai žmogaus organizme įtakos turi maistas (žr. 2 lentelę). C_{max} ir AUC sumažėjo, o maksimalios plazmos koncentracijos lygio pasiekimo laikas padidėjo, amifampridino fosfatą vartojant su maistu, palyginti su vaisto vartojimu nevalgius. Vartojant su maistu C_{max} (T_{max}) pasiekimo laikas padidėjo dvigubai. Panašiai C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ buvo didesni tarp nevalgusių pacientų, negu tarp gavusių maisto. Bendrai maistas sulėtindavo ir sumažindavo amifampridino absorbciją, ekspozicija C_{max} vidutiniškai sumažėdavo ~44 %, o ekspozicija AUC sumažėdavo ~20 %, remiantis geometrinio vidurkio santykiu (gavę maisto – nevalgę).

Maisto poveikio tyrime nustatyti akivaizdūs (3–4 kartų) galutinės eliminacijos iš plazmos pusperiodžio skirtumai. Remiantis nemetabolizuoto amifampridino ir jo pagrindinio metabolito (3-N-acetilinto amifampridino) aptikimu šlapime, vaistinio preparato biologinis įsisavinimas yra maždaug 93–100 %.

2 lentelė. Amifampridino farmakokinetikos parametrai per burną suvartojus vieną amifampridino fosfato dozę su maistu ir nevalgius

Amifampridinas 20 mg	C_{max} (ng/ml) vidurkis (SN); diapazonas	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) vidurkis (SN); diapazonas	T_{max} (h) vidurkis (SN); diapazonas	$t_{1/2}$ (h) vidurkis (SN); diapazonas
Nevalgius (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
Su maistu* (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

* Valgant sunormintą riebių maistą

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenys rodo, kad bendrasis fermento N-acetiltransferazės (NAT) aktyvumas metabolizmo metu vykstančiose acetilinimo reakcijose ir NAT2 genotipas turėjo didelę įtaką amifampridino sisteminei ekspozicijai. NAT genai yra labai polimorfiški, nulemiantys fenotipuose skirtingą acetilinimo aktyvumo laipsnį, kuris svyruoja nuo lėto iki greito. Tyrimo su sveikais savanoriais metu buvo laikoma, kad acetilinimo reakcijos vyksta greitai, jeigu kofeino metabolizmo santykis $> 0,3$, o acetilinimo reakcijos vyksta lėtai, jeigu kofeino metabolizmo santykis $< 0,2$. Amifampridino ekspozicija buvo žymiai didesnė tiems pacientams, kurių organizmuose acetilinimo reakcijos vyksta lėtai, palyginus su tais, kurių organizmuose acetilinimo reakcijos vyksta greitai. Šiems pacientams buvo stebimi statistiškai reikšmingi amifampridino FK rodikliai, tokių kaip C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ ir menamo klirenso skirtumai, vartojant bet kokias vaisto dozes. Atliekant tyrimą pacientai, kurių organizme acetilinimo procesas vyksta lėtai, patyrė daugiau nepageidaujamų reakcijų nei pacientai, kurių organizme acetilinimo procesas vyksta greitai. Šio tyrimo metu gauti vaistinio preparato saugumo duomenys atitiko nepageidaujamąs reakcijas, kurias patyrė amifampridino vartoję pacientai.

3 lentelė. Vidutiniai amifampridino FK rodikliai, kurie buvo nustatyti sveikiems tiriamiesiems, išgėrusiems vienkartinę dozę (5-30 mg), lėto ir greito acetilinimo fenotipuose.

Amifampridino dozė (mg)	5		10		20		30	
Tiriamieji (N)	6	6	6	6	6	6	6	6

Acetilinimo fenotipas	Greitas	Lėtas	Greitas	Lėtas	Greitas	Lėtas	Greitas	Lėtas
Amifampridino vidutiniai FK rodikliai								
AUC _{0-t} (ng·val./ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (ng·val./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} (val.)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (val.)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Vidutinis kofeino acetilinimo santykis šiems 12 tiriamųjų, kurie vartojo keturias didėjančias dozes, atitinkamai buvo 0,408 ir 0,172 greito ir lėto acetilinimo tipuose.

Pasiskirstymas

Amifampridino pasiskirstymas buvo tiriamas su žiurkėmis. Per burną pavartojus radioaktyviai žymėto [¹⁴C] amifampridino, radioaktyvioji medžiaga buvo greitai absorbuota iš virškinimo trakto ir plačiai pasiskirstė visame kūne. Koncentracija audiniuose paprastai buvo panaši į koncentraciją plazmoje arba didesnė; didžiausia koncentracija nustatyta šalinimo organuose (kepenyse, inkstuose ir virškinimo trakte) bei tam tikruose liaukų funkciją atliekančiuose audiniuose (ašarų ir seilių liaukose, gleivinėse, hipofizėje ir skydliaukėje).

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* tyrimuose su žmonėmis nustatyta, kad amifampridinas metabolizuojamas į vieną pagrindinį metabolitą 3-N-acetilintą amifampridiną.

Eliminacija

Per 24 val po suvartojimo, 93,2 % – 100 % amifampridino žmogaus organizme išsiskiria į šlapimą amifampridino pavidalu (19 %) ir metabolito 3-N-acetilinto amifampridino pavidalu (nuo 74,0 % iki 81,7 %). Amifampridino pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 2,5 val., o 3-N-acetilinto amifampridino metabolito – 4 val.

Bendras amifampridino klirensas vyksta daugiausiai dėl N-acetilinimo metabolizmo, acetilinimo fenotipas turi didesnę poveikį asmens metabolizmui ir amifampridino eliminacijai negu eliminacija dėl inkstų funkcijos (žr. 4 lentelę).

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Amifampridino ekspozicija paprastai buvo didesnė tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas inkstų funkcijos nepakankamumas, negu tiriamųjų su normalia inkstų funkcija; tačiau NAT2 fenotipas turėjo didesnę poveikį asmens ekspozicijai amifampridinui negu inkstų funkcijos būklė (žr. 4 lentelę).

Amifampridino ekspozicija AUC_{0-∞} buvo iki 2-ų kartų didesnė tiriamųjų su lėtu acetilinimo procesu ir iki 3-ų kartų didesnė tiriamųjų su greitu acetilinimo procesu, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Ekspozicija C_{max} buvo nežymiai paveikta inkstų funkcijos nepakankamumo nepaisant acetilinimo būklės.

Priešingai, 3-N-acetilo metabolito ekspozicijos lygius daugiau paveikė inkstų funkcijos nepakankamumas negu amifampridino. 3-N-acetilo metabolito ekspozicija AUC_{0-∞} buvo iki 6,8 karto didesnė tiriamųjų su lėtu acetilinimo procesu ir iki 4 kartų didesnė tiriamųjų su greitu acetilinimo procesu, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. C_{max} ekspoziciją nežymiai paveikė inkstų funkcijos nepakankamumas nepriklausomai nuo acetilinimo būklės. Nors metabolitas yra neaktyvus kalio kanaluose, potencialus netikslinis poveikis dėl susikaupimo nežinomas.

4 lentelė. Vidutiniai amifampridino FK rodikliai tiriamųjų su normalia ir nepakankama inkstų funkcija, išgėrusiems vienkartinę dozę (10 mg) lėto ir greito acetilinimo fenotipuose

Inkstų būklė	Normali		Lengva		Vidutinė		Sunki	
Tiriamieji (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fenotipas	Greitas	Lėtas	Greitas	Lėtas	Greitas	Lėtas	Greitas	Lėtas
Vidutiniai amifampridino FK rodikliai								
AUC _{0-∞} (ng·val./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} (val.)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t _{1/2} (val.)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Vidutiniai 3-N-acetilo amifampridino FK rodikliai								
AUC _{0-∞} (ng·val./ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (val.)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t _{1/2} (val.)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Kepenų funkcijos nepakankamumas

Nėra duomenų apie amifampridino farmakokinetines savybes, skiriant kepenų funkcijos nepakankamu sergantiems pacientams (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Nėra duomenų apie amifampridino farmakokinetines savybes, skiriant vaikams (žr. 4.2 skyrių).

Amžiaus įtaka amifampridino farmakokinetinėms savybėms neiširta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus farmakologinius saugumo tyrimus su žiurkėmis, skiriant iki 10 mg/kg preparato, nenustatyta jokio poveikio kvėpavimo sistemai ar centrinei nervų sistemai, skiriant iki 40 mg/kg preparato.

Atlikus kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir šunims tyrimus nustatytas preparato poveikis centrinei ir autonominei nervų sistemai, padidėjęs kepenų ir inkstų svoris ir poveikis širdžiai (antrojo laipsnio atrioventrikulinė blokada). Dėl naudotų gyvūnų modelių jautrumo tyrimuose su gyvūnais nebuvo pasiekta ribų, atitinkančių saugią ekspoziciją žmonėms.

Per 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą amifampridinas sukėlė nedidelį, bet statistiškai reikšmingą, su doze susijusį švonomų dažnio padidėjimą abiejų lyčių pelėms ir endometro karcinomų dažnio padidėjimą patelėms. Klinikinė šių rezultatų svarba nežinoma.

Atlikus standartinio *in vitro* ir *in vivo* bandymų rinkinio tyrimus, amifampridino toksinio poveikio nenustatyta.

Su žiurkėmis ir triušiais buvo atlikti tyrimai, skirti įvertinti toksinį amifampridino poveikį reprodukcijai ir vystymuisi, skiriant iki 75 mg/kg kūno svorio per parą dozes. 75 mg/kg per parą amifampridino dozės nesukėlė nepageidaujamo poveikio žiurkių patinėlių ir patelių vaisingumui, taip pat nebuvo stebėta jokio poveikio preparato vartojusių gyvūnų palikuonių postnataliniam vystymuisi ar vaisingumui. Amifampridino poveikio vaikingų žiurkių reprodukcijai tyrime laikotarpiu prieš atsivedimą ir po jo buvo stebėtas su doze susijęs negyvų palikuonių atsivedimo padažnėjimas (16,7 %–20 %), kai dozė buvo 22,5 mg/kg per parą ir 75 mg/kg per parą (1,1 ir 2,7 kartus didesnė už 80 mg paros dozę žmonėms, remiantis C_{max}). Tačiau panašiam tyrime su vaikingomis triušėmis nestebėta jokio poveikio embriono ir vaisiaus gyvybingumui, vertinant prieš pat atsivedimą, kai dozės buvo iki 57 mg/kg per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Kalcio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Perforuotos dalomosios šiluminiu presu suformuotos lizdinės plokštelės (šiluminiu presu suformuotos laminuotos aliuminio, polivinilchlorido ir polivinildichlorido plokštelės), kuriose yra po 10 tablečių.

Vienoje dėžutėje yra 100 tablečių – 10 juostelių po 10 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/601/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. Gruodžio 23d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. Rugpjūčio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir jo atnaujinimo dokumentuose, skelbiamuose Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d.,
registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Registruotojas, gavęs bet kokios naujos informacijos apie vaistinio preparato, vartojamo Lamberto-Itono miastenijos sindromu (LEMS) sergantiems pacientams, veiksmingumą ir saugumą, kasmet atnaujins duomenis.	Kasmet, kartu su periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų pateikimu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FIRDAPSE 10 mg tabletės
amifampridinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra amifampridino fosfato, kuris atitinka 10 mg amifampridino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/601/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FIRDAPSE

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Perforuotos dalomosios terminiu presu suformuotos lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FIRDAPSE 10 mg tabletės
amifampridinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

SERB S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

FIRDAPSE 10 mg tabletės amifampridinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra FIRDAPSE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant FIRDAPSE
3. Kaip vartoti FIRDAPSE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti FIRDAPSE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra FIRDAPSE ir kam jis vartojamas

FIRDAPSE skirtas gydyti nervų ir raumenų ligos, vadinamos Lamberto-Itono (*Lambert-Eaton*) miasteninio sindromo arba LEMS, simptomus suaugusiems. Ši liga – tai sutrikimas, kuris veikia nervinių impulsų perdavimą į raumenis ir taip sukelia raumenų silpnumą. Ši liga gali būti susijusi su tam tikrų rūšių navikais (paraneoplazinės formos LEMS) arba išsivystyti nesant tokių navikų (neparaneoplazinės formos LEMS).

Šia liga sergančių pacientų organizme yra sutrikęs cheminės medžiagos (vadinamojo aceticholino), kuri perduoda nervinius impulsus raumenims, išsiskyrimas, todėl į raumenis nepatenka tam tikri arba visi nerviniai signalai.

FIRDAPSE didina acetilcholino išsiskyrimą ir padeda nerviniams signalams patekti į raumenį.

2. Kas žinotina prieš vartojant FIRDAPSE

FIRDAPSE vartoti negalima:

jeigu yra alergija amifampridinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

jeigu sergama nekontroliuojama astma;

jeigu sergama epilepsija;

kartu su vaistais, kurie gali pakeisti širdies elektrinį aktyvumą (pailginti Q-T intervalą, ką galima nustatyti užregistravus elektrokardiogramą), pvz.:

sultropridu (vaistu, skiriamu tam tikriems suaugusiųjų elgsenos sutrikimams gydyti),

širdies ritmą reguliuojančiais vaistais (pvz., dizopiramidu),

virškinimo sutrikimams gydyti skirtais vaistais (pvz., cisapridu, domperidonu),

infekcijoms gydyti skirtais vaistais – antibiotikais (pvz., rifampicinu) ir priešgrybeliniais vaistais (pvz., ketokonazolu);
kartu su vaistais, kurių terapinė dozė artima didžiausiai saugiai dozei;
jeigu yra įgimtų širdies funkcijos sutrikimų (įgimtų Q-T intervalo sindromų).

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti FIRDAPSE.

Pasakykite gydytojui, jeigu
sergate astma,
praeityje jums pasireiškė priepuolių (traukulių),
sutrikusi jūsų inkstų funkcija,
sutrikusi jūsų kepenų funkcija.

Jūsų gydytojas atidžiai stebės FIRDAPSE poveikį jums, todėl gali tekti keisti jūsų vartojamų vaistų dozę. Gydomo pradžioje, o vėliau kasmet, jūsų gydytojas taip pat stebės jūsų širdies veiklą.

Jeigu sergate LEMS, bet nesergate vėžiu, prieš pradėdamas gydymą, jūsų gydytojas išsamiai įvertins FIRDAPSE keliamą vėžio riziką.

Visiems gydytojams, į kuriuos kreipiatės, pasakykite, kad vartojate FIRDAPSE.

Nutraukite gydymą ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, pasireiškus
priepuoliams (traukuliams)
astmai.

Kiti vaistai ir FIRDAPSE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kokių kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Kai kurie kartu vartojami vaistai gali sąveikauti su FIRDAPSE. Toliau išvardytų vaistų negalima vartoti kartu su FIRDAPSE:

vaistų, kurie gali pakeisti Jūsų širdies elektrinį aktyvumą (pailginti Q-T intervalą, ką galima nustatyti užregistravus elektrokardiogramą), pvz., sultoprido, dizopiramido, cisaprido, domperidono, rifampicino ir ketokonazolo (žr. skyrių „FIRDAPSE vartoti negalima“)

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate arba planuojate pradėti vartoti bent vieną iš šių vaistų:
vaistus nuo maliarijos (pvz., halofantrinę ir meflokvinę);
tramadolį (skausmą malšinantį vaistą);
antidepresantus – triciklius antidepresantus (pvz., klomipraminą, amoksapiną), selektyviuosius serotonininio reabsorbcijos inhibitorius (pvz., citalopramą, dapoksetiną) ir netipinius antidepresantus (pvz., bupropioną);
vaistus nuo psichikos sutrikimų (pvz., haloperidolį, karbamazepiną, chlorpromaziną, klozapiną);
vaistus Parkinsono ligai gydyti – anticholinerginius vaistus (pvz., triheksilfenidilį, mezilatą), MAO-B inhibitorius (pvz., selegiliną, deprenilį), COMT inhibitorius (pvz., entakaponą);
vaistus alergijoms gydyti – antihistaminus (pvz., terfenadiną, astemizolą, cimetidiną);
vaistus raumenims atpalaiduoti – (pvz., mivakurį, piperkuronį, suksametoną);
raminamuosius vaistus (pvz., barbitūrus).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, preparato FIRDAPSE vartoti negalima. Viso gydymo metu būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu gydymo metu pastosite, nedelsdama praneškite savo gydytojui.

Nežinoma, ar FIRDAPSE išsiskiria su motinos pienu. Jūs su gydytoju turite aptarti tolesnio FIRDAPSE vartojimo žindymo metu riziką ir naudą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti mieguistumą, galvos svaigimą, priepuolius (traukulius) ir neaiškų matymą, o tai gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu jums pasireikštų šie šalutiniai reiškiniai, vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima.

3. Kaip vartoti FIRDAPSE

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozę, kurią jums reikia vartoti, nustato jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į jums pasireiškiančių simptomų intensyvumą ir tam tikrus genetinius veiksnius. Ši dozė tinkama tik jums.

Pradinė dozė yra 5 mg (pusė tabletės) amifampridino tris kartus per parą (t. y., 15 mg per parą). Jūsų gydytojas gali iš lėto didinti šią dozę – iš pradžių iki 5 mg (pusės tabletės) keturis kartus per parą (t. y., 20 mg per parą). Vėliau jūsų gydytojas bendrą paros dozę gali toliau didinti po 5 mg (pusę tabletės) per parą kas 4 ar 5 dienas.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra 60 mg per parą (t. y., iš viso šešios tabletės, kurias reikia išgerti per parą tam tikrais intervalais). Didesnės kaip 20 mg paros dozės reikia padalyti į 2–4 pavienes dozes. Vienkartinė dozė negali viršyti 20 mg (dviejų tablečių).

Šio vaisto tabletėse yra įspausta vagelė, kad jas būtų galima perlaužti pusiau. Tabletes reikia nuryti užgeriant truputį vandens arba su maistu.

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų ir (arba) inkstų funkcija:

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija, FIRDAPSE turėtų vartoti atsargiai. Pacientams, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų ar kepenų sutrikimų, rekomenduojama pradinė FIRDAPSE dozė yra 5 mg (pusė tabletės) per parą. Pacientams, kuriems nustatytas lengvas inkstų ar kepenų sutrikimas, rekomenduojama pradinė FIRDAPSE dozė – 10 mg (5 mg du kartus per parą) per parą. Šiems pacientams skirtą dozę reikėtų didinti lėčiau, nei pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija nesutrikusi, dozes didinant po 5 mg kas 7 dienas. Pasireiškus šalutiniam poveikiui, pasitarkite su savo gydytoju, nes jums gali tekti sustabdyti dozės didinimą.

Ką daryti pavartojus per didelę FIRDAPSE dozę?

Pavartojus per didelę FIRDAPSE dozę, jums gali pasireikšti vėmimas ir pilvo skausmas. Jeigu jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti FIRDAPSE

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, o reikia tęsti jūsų gydytojo jums paskirtą gydymą.

Nustojus vartoti FIRDAPSE

Nutraukus gydymą, jums gali pasireikšti tokie simptomai, kaip antai nuovargis, sulėtėję refleksai ir vidurių užkietėjimas. Nenutraukite gydymo, nepasitaręs (-usi) su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite gydymą ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, pasireiškus priepuoliams (traukuliams),
astmai.

Labai dažnas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių:
dilgčiojimas ir tirpulis apie burną ir galūnes (pvz., pėdas ir rankas),
sumažėjęs lytėjimo pojūtis arba jutimas;
pykinimas;
galvos svaigimas;
padidėjęs prakaitavimas, šaltas prakaitas.

Dažnas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių:
skrandžio skausmas;
šaltos rankos ir pėdos.

Kitas šalutinis poveikis:

Daugumos šalutinių poveikių intensyvumas ir dažnis priklauso nuo dozės, kurią vartojate. Taip pat pranešta apie šį šalutinį poveikį (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Reino (Raynaud) sindromas (kraujo apykaitos sutrikimas, veikiantis rankų ir kojų pirštus),
viduriavimas,
priepuoliai (traukuliai),
kosulys, padidėjęs gleivių kiekis arba tirštos gleivės kvėpavimo takuose, astma sergantiems arba sirgusiems pacientams pasireiškiantys astmos priepuoliai,
neryškus matymas,
širdies ritmo sutrikimai, greitas ir nereguliarus širdies plakimas (palpitacijos),
silpnumas, nuovargis, galvos skausmas,
nerimas, miego sutrikimai, mieguistumas,
chorėja (judesių sutrikimas), mioklonija (raumenų spazmai arba trūkčiojimas),
atlikus kraujo tyrimus, nustatytas padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti FIRDAPSE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

FIRDAPSE sudėtis

Veiklioji medžiaga yra amifampridinas. Vienoje tabletėje yra amifampridino fosfato, kuris atitinka 10 mg amifampridino.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir kalcio stearatas.

FIRDAPSE išvaizda ir kiekis pakuotėje

Balta, apvali tabletė, plokščia vienoje pusėje ir su vagele kitoje pusėje.

Tabletes galima dalyti į dvi lygias dalis.

Perforuotos dalomosios šiluminiu presu suformuotos lizdinės plokštelės (šiluminiu presu suformuotos laminuotos aliuminio, polivinilchlorido ir polivinildichlorido plokštelės), kuriose yra po 10 tablečių.

Vienoje dėžutėje yra 100 tablečių – 10 juostelių po 10 tablečių.

Registruotojas

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgija

Gamintojai

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Vokietija

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.