

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder amifampridininfosfat tilsvarende 10 mg amifampridin.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit, rund tablett, flat på den ene siden og med delestrek på den andre siden.
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Lambert-Eatons myastenisk syndrom (LEMS) hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør påbegynnes under overvåking av en lege som har erfaring med behandling av sykdommen.

Dosering

FIRDAPSE bør gis i oppdelte doser, tre eller fire ganger per dag. Den anbefalte startdosen er 15 mg amifampridin daglig, som kan økes trinnvis med 5 mg hver 4. eller 5. dag til maksimalt 60 mg daglig. Ingen enkeltdose bør overskride 20 mg.

Tablettene skal tas sammen med mat. Se pkt. 5.2 for ytterligere informasjon om biotilgjengeligheten til amifampridin under inntak av mat og i fastende tilstand.

Hvis behandlingen seponeres, kan pasienter oppleve enkelte symptomer på LEMS.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

FIRDAPSE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er anbefalt en startdose på 5 mg amifampridin (en halv tablett) én gang per dag hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos pasienter med lett nedsatt nyre- eller leverfunksjon er det anbefalt en startdose på 10 mg amifampridin (5 mg to ganger per dag). Titrering av dosen hos disse pasientene bør gjøres saktere enn hos de uten nedsatt nyre- eller leverfunksjon, med en trinnvis doseøkning på 5 mg hver 7. dag. Dersom det oppstår bivirkninger bør doseøkning avsluttes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av FIRDAPSE hos barn i alderen 0 til 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Epilepsi
- Ukontrollert astma
- Samtidig bruk av sultoprid (se pkt. 4.5 og 5.1)
- Samtidig bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde (se pkt. 4.5)
- Samtidig bruk av legemidler med et kjent potensial for å medføre en QTc- forlengelse
- Hos pasienter med medfødte QT-syndromer (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikkene til amifampridin er blitt vurdert i en enkeltdose-, fase-1 studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av risikoen for en markant økt eksponering for legemiddel, må pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon kontrolleres nøye. Titrering av dosen amifampridin bør gjøres saktere hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon enn hos de med normal nyre- og leverfunksjon. Doseøkning bør avsluttes dersom det oppstår bivirkninger (se pkt. 4.2).

Anfall

Eksponering for amifampridin er forbundet med en økt risiko for epileptiske anfall. Risikoen for anfall er doseavhengig og er høyere hos pasienter med risikofaktorer som nedsetter terskelen for epilepsi, inkludert bruk i kombinasjoner med andre legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epileptiske anfall (se pkt. 4.5). Dersom anfall forekommer, må behandlingen avsluttes.

Kreftfremkallende risiko

I en 2-års kostholds-karsinogenitetstudie ble godartede og ondartede schwannomer observert i rotter behandlet med amifampridin (se pkt 5.3). Amifampridin var ikke gentoksisk i standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester. Korrelasjonen mellom bruken av amifampridin og utviklingen av tumorer hos mennesker er ukjent på det nåværende tidspunkt.

De fleste schwannomer er godartede og asymptomatiske. De kan oppstå på mange steder, derfor kan det kliniske bildet være forskjellig. Man bør vurdere diagnosen schwannom hos pasienter med symptomer som f.eks. en masse som er smertefull ved palpasjon eller symptomer som ligner på kompressiv nevropati. Schwannomer er generelt sentvoksende og kan eksistere i måneder og år uten å produsere symptomer. Fordelen ved å fortsette behandlingen med amifampridin bør gjennomgås hos alle pasienter som utvikler et schwannom.

Amifampridin bør brukes med varsomhet hos pasienter med økt risiko for schwannom, som f.eks. pasienter som tidligere har hatt tumorer, nevrofibromatose type 2 eller schwannomatose.

Effekt på hjerte

Klinisk overvåking og elektrokardiogram (EKG)-monitorering er indisert ved oppstart av behandlingen og deretter årlig. EKG må tas umiddelbart i tilfelle tegn eller symptomer som kan tyde på hjerterytmier.

Samtidige sykdommer

Pasienter må informeres om at de må fortelle enhver lege de konsulterer at de tar dette legemidlet, da det kan være nødvendig med nøye overvåking av en samtidig sykdom, spesielt astma.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv utskilling

Det er ingen data om effektene av amifampridin på metabolismen eller den aktive utskilling av andre legemidler. Det må derfor utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv utskilling. Det anbefales overvåking dersom det er mulig. Dosen av legemidlet som tas samtidig må justeres dersom nødvendig. Samtidig bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde er kontraindisert (se pkt 4.3).

Stoffer som er potente hemmere av enzymer som metaboliserer legemidler (se pkt. 5.2)

Potente cytokrom P450 (CYP450)-enzymhemmere, f.eks. cimetidin, ketokonazol, vil trolig ikke hemme metabolismen av amifampridin ved humane N-acetyl-transferaseenzymer (NAT-er) og medføre en økt eksponering for amifampridin. Resultatene fra studien om *in vitro* CYP450-hemming antyder at det er usannsynlig at amifampridin spiller noen rolle i metabolismebaserte kliniske legemiddelinteraksjoner relatert til hemming av CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- og CYP3A4-metabolismen av legemidler som administreres samtidig. Pasientene bør likevel overvåkes nøye for bivirkninger ved oppstart av behandling med en potent enzymhemmer eller renal transportørhemmer. Dersom behandlingen med en potent hemmer seponeres, bør pasienten overvåkes for effekt da det kan bli nødvendig med en økning av amifampridindosen.

Stoffer som er potente induktorer av enzymer som metaboliserer legemidler (se pkt. 5.2)

Resultater fra *in vitro*-studier antyder at det er lavt potensial for legemiddelinteraksjoner på grunn av enzyminduksjon av CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzymet av amifampridin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene til amifampridin, er samtidig bruk av sultoprid eller andre legemidler kjent for å forårsake QT-forlengelse (f.eks. disopyramid, cispride, domperidon, rifampicin og ketokonazol) kontraindisert, da denne kombinasjonen kan føre til en forsterket risiko for ventrikulær takykardi, spesielt torsade de pointes (se pkt. 4.3 og 5.1).

Kombinasjoner som krever forsiktighet ved bruk

Legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epileptiske anfall

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epileptiske anfall kan forårsake en økt risiko for anfall. Avgjørelsen om samtidig administrering av krampefremkallende midler eller legemidler som nedsetter terskelen for epileptiske anfall må vurderes grundig i lys av alvorligheten av medfølgende risikoer. Disse stoffene omfatter de fleste antidepressiva (trisykliske antidepressiva, selektive serotoninopptakshemmere), nevroleptika (fenotiaziner og butyrofenoner), meflokin, bupropion og tramadol (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinasjoner som må tas i betraktning

Legemidler med atropineffekter

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med atropineffekter kan redusere effekten av begge virkestoffene og må tas hensyn til. Legemidler med atropineffekter omfatter trisykliske antidepressiva, de fleste H1-antihistaminer av atropintype, antikolinerge midler, anti-Parkinson-legemidler, antispasmodiske midler av atropintype, disopyramid, fenotiazin nevroleptika og klorapin.

Legemidler med kolinerge effekter

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med kolinerge effekter (f.eks. direkte eller indirekte kolinesterasehemmere) kan lede til en økt effekt av begge legemidlene og må tas hensyn til.

Ikke-depolariserende muskelrelakserende legemidler

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med ikke-depolariserende muskelrelakserende effekter (f.eks. mivakurium, piperkurium) kan lede til en nedsatt effekt av begge legemidlene og må tas hensyn til.

Depolariserende muskelrelakserende legemidler

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med depolariserende muskelrelakserende effekter (f.eks. suksametonium) kan lede til en nedsatt effekt av begge legemidlene og må tas hensyn til.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

FIRDAPSE skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under FIRDAPSE-behandling. Det finnes ikke tilstrekkelige kliniske data om eksponerte graviditeter for amifampridin. Amifampridin har ikke vist noen virkning på embryo-føtal levedyktighet og utvikling hos kaniner, men hos rotter ble det derimot vist en økning i antallet mordyr som fikk dødfødt avkom (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om amifampridin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige reproduksjonsdata hos dyr har vist tilstedeværelse av amifampridin i melken til ammende hunddyr. Utredning av diende neonatale dyr viste ingen indikasjon på bivirkninger ved eksponering overfor amifampridin gjennom brystmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med FIRDAPSE skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske sikkerhetsdata tilgjengelig om virkningen av amifampridin på reproduktiv funksjon. Ingen nedsatt fertilitet har blitt observert i prekliniske studier med amifampridin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av bivirkninger som døsighet, svimmelhet, anfall og tåkesyn, kan amifampridin ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er parestesier (slik som perifere og peribukale parestesier) og gastrointestinale lidelser (slik som epigastralgi, diaré, kvalme og abdominalsmerter). Intensiteten og hyppigheten av de fleste bivirkningene er doseavhengige.

Tabell 1 nedenfor gir en liste over rapporterte bivirkninger av amifampridin.

Bivirkningstabell

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Frekvenser ble estimert basert på en klinisk studie for å evaluere effekten av amifampridin på hjertets repolarisering med en enkeltdose på 30 mg eller 60 mg hos friske frivillige.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med FIRDAPSE

MedDRA- organklasser	MedDRA Foretrukket uttrykk	Frekvens
Psykiatriske lidelser	Søvnforstyrrelser, angst	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Kramper, chorea, myokloni, døsighet, svakhet, fatigue, hodepine	Ikke kjent
	Svimmelhet ¹ , hypoestesi ¹ , parestesi ¹	Svært vanlig
Øyesykdommer	Uklart syn	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Hjerterytmeforstyrrelser, palpitasjoner	Ikke kjent
Karsykdommer	Raynauds syndrom	Ikke kjent
	Kalde ekstremiteter ¹	Vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkial hypersekresjon, astmaanfall hos pasienter med astma eller med astma i sykehistorien, hoste	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Oral hypoestesi ¹ , oral parestesi ¹ , perifere and peribukale parestesier, kvalme ¹	Svært vanlig
	Abdominalsmarter	Vanlig
	Diaré, epigastralgi	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymmer (transaminaser)	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose ¹ , kaldsvette ¹	Svært vanlig

¹ Bivirkninger rapportert i en klinisk studie for å evaluere effekten av amifampridin på hjertets repolarisering med en enkeltdose på 30 mg eller 60 mg hos friske frivillige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er liten erfaring med overdosering. Symptomene på akutt overdose omfatter oppkast og abdominalsmerter. Pasienter bør seponere behandlingen ved tilfeller av overdosering. Intet spesifikk antidot er kjent. Støttebehandling bør gis ut i fra klinisk vurdering, inkludert tett overvåking av vitale tegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N0 7X X05

Virkningsmekanisme

Amifampridin blokkerer spenningsavhengige kaliumkanaler og forlenger derved presynaptisk depolarisering av cellemembranen. Forlengelse av aksjonspotensialet forsterker transporten av kalsium inn i nerveendene. Den resulterende økning i intracellulære kalsiumkonsentrasjoner fremmer eksocytose av vesikler som inneholder acetylcholin, noe som igjen forsterker nevro-muskulær transmisjon.

Det forbedrer muskelstyrke og amplitudene for aksjonspotensial i hvilende muskel (CMAP - compound muscle action potential) med en total vektet middeldifferanse på 1,69 mV (95 % konfidensintervall (KI) 0,60 til 2,77).

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske profilen for amifampridin er blitt undersøkt for en rekke doser. En prospektiv, placebokontrollert, randomisert studie av 26 pasienter med Lambert-Eatons myastenisk syndrom (LEMS) rapporterte klinisk effekt av amifampridin ved standard anbefalt maksimaldose på 60 mg/dag (Sanders *et al.* 2000). Ytterligere to studier med totalt 57 pasienter med LEMS har rapportert data ved høyere doser av amifampridin. McEvoy *et al.* 1989 rapporterte data fra en korttidsstudie hos 12 pasienter med LEMS som viste at administrering av amifampridin ved doser opp til 100 mg/dag i en periode på 3 dager var effektivt til behandling av autonome og motoriske symptomer på LEMS. Sanders *et al.* 1998 presenterte data om effekt og sikkerhet av amifampridinbehandling ved doser opp til 100 mg/ dag hos 45 pasienter med LEMS som ble behandlet i gjennomsnitt i 31 måneder. I spesielle tilfeller kan derfor høyere doser opp til maksimalt 80 mg/ dag være fordelaktig dersom det samtidig gjennomføres hensiktsmessig sikkerhetsovervåking. Det er anbefalt at en doseøkning fra 60 mg/ dag til 80 mg/ dag gjøres trinnvis med 5 mg økninger hver 7. dag. Doseøkning bør avsluttes dersom det observeres noen bivirkninger eller unormal EKG.

Effekten av en enkeltdose amifampridininfosfat på 30 mg eller 60 mg ble brukt for å evaluere sammenhengen, både farmakokinetisk og på QTc, mellom amifampridinkonsentrasjon og kardial repolariseringseksponering hos friske frivillige. Denne evalueringen ble gjennomført i en dobbeltblind, randomisert, crossover- fase 1-studie for å definere effektene av amifampridininfosfat på EKG-en ved disse dosene, sammenlignet med placebo og moksifloksacin (en positiv kontroll) hos friske menn og kvinner som er langsomme acetylatorer (n=52). Det var ingen effekt av amifampridininfosfat på hjerterytme, atrioventrikulær ledning eller kardial depolarisering, målt ved hjelp av hjerterytme og lengden på PR- og QRS-intervall. Ingen forsøkspersoner fikk nye klinisk relevante morfologiske EKG-endringer etter administrering av amifampridininfosfat. Det ble ikke observert effekt av amifampridininfosfat på kardial repolarisering, målt ved hjelp av QTc-intervall.

Klinisk effekt og sikkerhet

En dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert tilbaketrekkingstudie ble utført for å evaluere effekten og sikkerheten til amifampridininfosfat hos voksne pasienter med LEMS. De inkluderte pasientene var i alderen 18 år eller eldre (n=26). Pasientene fikk en fast dose og doseringsintervall av amifampridininfosfat i minst 7 dager før randomisering. I denne firedagers studien ble pasientene randomisert (1:1) til amifampridininfosfat (ved pasientens optimale dose) eller placebo på dag 0. Baseline-vurderinger ble utført på dag 0. De primære endepunktene var endring fra baseline i SGI («Patient Global Impression»)- og QMG («Quantitative Myasthenia Gravis»)-skår på dag 4. Et sekundært effektendepunkt var endringen fra baseline på dag 4 i CGI-I-skåren, som ble bestemt av behandelende leger. Pasienten fikk lov til å bruke faste doser av perifert virkende kolinesterasehemmere eller kortikosteroider. Pasienter som nylig hadde brukt immunsuppressiv behandling (f.eks. azatioprin,

mykofenolat, ciklosporin), rituksimab, intravenøs immunglobulin G og plasmaferese, ble ekskludert fra studien. Pasientene hadde en median alder på 55,5 år (område: 31 til 75 år) og 62 % var kvinner og 38 % var menn.

Etter den dobbelblindede avbruddsperioden på fire dager, opprettholdt pasientene som ble behandlet med amifampridin fosfat muskelstyrke i forhold til pasientene som ble behandlet med placebo som utviste forverret muskelstyrke. Observert gjennomsnittlig differanse i QMG-total og SGI-endering fra baselineskår mellom behandlinger var henholdsvis -6,54 (95 % KI: -9,78, -3,29; $p=0,0004$) og 2,95 (95 % KI: 1,53, 4,38; $p=0,0003$), begge statistisk signifikante til fordel for amifampridin fosfat. I tillegg viste CGI-I-skårer på dag 4 som bestemt av legene, signifikant forbedring hos pasientene som fortsatte med amifampridin fosfat sammenlignet med placebo ($p=0,0020$).

Sammendrag av endringen i primære og sekundære effektivitetspunkter fra baseline

Vurdering	Amifampridin (n=13)	Placebo (n=13)
QMG-skårer ^a		
LS-gjennomsnitt ^d	0,00	6,54
Differanse i LS-gjennomsnitt (95 % KI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-verdi ^d	0,0004	
SGI-skårer ^b		
LS-gjennomsnitt ^d	-0,64	-3,59
Differanse i LS-gjennomsnitt (95 % KI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-verdi ^d	0,0003	
CGI-I-skårer ^c		
Gjennomsnitt (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-verdi ^e	0,0020	

^a Total QMG-skår i området 0–39, 13 stk., 0–3 poeng i hver test. Flere poeng = alvorligere symptomer

^b SGI er en 7-poengskala som rangerer det globale inntrykket av effekten til studiebehandling (1=dårlig til 7=utmerket).

^c CGI-I er en 7-poengskala basert på endringer i symptomer, atferd og funksjonelle ferdigheter (1=meget stor forbedring til 7=meget stor forverring).

^d Endring fra baseline i QMG-totalskår ble modellert som responsen, med faste effektter for behandling og QMG ved baseline.

^e p-verdi basert på Wilcoxon Rank Sum Test for behandlingsdifferanser.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert amifampridin blir hurtig absorbert hos mennesker og tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) nås er 0,6 til 1,3 time etter inntak (gjennomsnittsverdi).

Hos mennesker påvirkes hastigheten på og omfanget av amifampridinabsorpsjonen av mat (se tabell 2). Det var en reduksjon i C_{max} og AUC, og en økning i tid til å nå maksimal plasmakonsentrasjon da amifampridin fosfat ble administrert sammen med mat, sammenlignet med uten mat. En fordobling i tiden til å nå C_{max} (T_{max}) ble observert ved inntak av mat. På samme måte var C_{max} og AUC_{0-∞} større i fastende tilstand enn i mett tilstand. Generelt nedsatte og minsket mat

absorpsjonen av amifampridin, med en reduksjon i eksponering av C_{max} på gjennomsnittlig ~44 % og redusert eksponering av AUC på ~20 %, basert på geometriske gjennomsnittsforskjell (mett-til-fastende).

Det var 3-4 ganger forskjell i tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid i plasma mellom forsøkspersoner i studien om effekt av matinntak. Biotilgjengeligheten er omtrent 93-100 % basert på gjenvunnet umetabolisert amifampridin og en hoved-3-N-acetylt amifampridinmetabolitt i urinen.

Tabell 2: Farmakokinetiske parametere for amifampridin hos forsøkspersoner som fastet eller inntok mat etter administrasjon av en oral enkeltdose av amifampridinofosfat

Amifampridin 20 mg	C_{max} (ng/ml) gjennomsnitt (standardavvik), område	$AUC_{0-\infty}$ (ng·t/ml) gjennomsnitt (standardavvik), område	T_{max} (t) gjennomsnitt (standardavvik), område	$t_{1/2}$ (t) gjennomsnitt (standardavvik), område
Fastende (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
Matinntak * (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

* Inntak av et standardisert, fettriikt måltid

I en studie av friske frivillige, ble systemisk eksponering for amifampridin betydelig påvirket av den generelle stoffskifteacetyleringsaktiviteten til NAT-enzymet og NAT2-genotypen. NAT-genene er svært polymorfe og resulterer i fenotyper med variable acetyleringsaktivitetsrater som strekker seg fra langsom til raske. I studien av friske frivillige ble raske acetylatorer definert som å ha en koffein-metabolitt-ratio > 0,3 og langsomme acetylatorer med en koffein-metabolitt-ratio < 0,2. Det var betydelig høyere eksponering for amifampridin hos langsomme acetylatorer sammenlignet med raske acetylatorer. Statistiske signifikante forskjeller i de farmakokinetiske parametrene C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ og tilsynelatende clearance for amifampridin ble observert mellom raske og langsomme acetylatorer ved alle dosenivåer. I denne studien hadde langsomme acetylatorer flere bivirkninger enn raske acetylatorer. Sikkerhetsprofilen i denne studien er overensstemmende med bivirkninger som er observert hos pasienter på amifampridin.

Tabell 3: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin hos friske frivillige etter orale enkeltdoser (5-30 mg) hos langsomme og raske acetylatorfenotyper

Amifampridin-dose (mg)	5		10		20		30	
Frivillige (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylator fenotype	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte
Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin								
AUC_{0-t} (ng·t/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
$AUC_{0-\infty}$ (ng·t/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} (t)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
$t_{1/2}$ (t)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Det gjennomsnittlige koffein-acetylatorforholdet for disse 12 deltakerne som ble gitt fire stigende doser, var 0,408 og 0,172 for henholdsvis raske og sakte acetylatorer.

Distribusjon

Distribusjonen av amifampridin ble studert hos rotter. Etter oral administrasjon av radiomerket [^{14}C] amifampridin absorberes radioaktivt materiale raskt fra gastrointestinaltraktus og distribueres i stort omfang i hele kroppen. Vevskonsentrasjonene er vanligvis i tilsvarende, eller høyere enn, plasmakonsentrasjonene, med høyeste konsentrasjoner i utskillingsorganer (lever, nyrer og gastrointestinaltraktus) og noe vev med kjertelfunksjon (tårekjertler, spyttkjertler, slimkjertler, hypofyse og skjoldbruskkjertler).

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier hos mennesker viser at amifampridin metaboliseres til en enkelt hoved-3-N-acetylt amifampridinmetabolitt.

Eliminasjon

Hos mennesker utskilles 93,2 % til 100 % av amifampridin i urinen innen 24 timer etter dosering som amifampridin (19 %) og dets 3-N-acetylte amifampridinmetabolitt (74,0 % til 81,7 %). Elimineringshalveringstiden i plasma er omtrent 2,5 timer for amifampridin og 4 timer for den 3-N-acetylte amifampridinmetabolitten.

Den generelle clearance av amifampridin er fortrinnsvis på grunn av metabolisme via N-acetylering og acetylator-fenotype har større innvirkning på et individs metabolisme og eliminasjon av amifampridin enn det nyrefunksjon har for eliminasjon (se tabell 4).

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposering for amifampridin var generelt høyere i frivillige med nedsatt nyrefunksjon enn i frivillige med normal nyrefunksjon, men, NAT2-fenotype hadde større innvirkning på et individs eksponering for amifampridin enn nyrefunksjonstatus (se tabell 4). Eksposering for amifampridin, målt ved $\text{AUC}_{0-\infty}$, var opptil dobbelt så høy hos langsomme acetylatorer og opptil 3 ganger høyere hos raske acetylatorer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon. Eksposering målt ved $C_{\max}$ var marginalt påvirket av nedsatt nyrefunksjon uansett acetyleringsstatus.

Eksposeringsnivåene for 3-N-acetylmabolitten ble derimot påvirket i større grad ved nedsatt nyrefunksjon enn de for amifampridin. Eksposering for 3-N-acetylmabolitt, målt ved $\text{AUC}_{0-\infty}$, var opptil 6,8 ganger høyere hos langsomme acetylatorer og opptil 4 ganger høyere for raske acetylatorer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon. Eksposering målt ved $C_{\max}$ ble bare marginalt påvirket av nedsatt nyrefunksjon uansett acetylasjonstatus. Selv om mabolitten er inaktiv på kaliumkanaler, er potensielle off-target virkninger p.g.a. akkumulering ukjente.

Tabell 4: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin hos friske frivillige og frivillige med nedsatt nyrefunksjon etter oral enkeltdose (10 mg) hos langsomme og raske acetylator-fenotyper

Nyrestatus	Normal		Mild		Moderat		Alvorlig	
Frivillige (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2-fenotype	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte
Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin								

Nyrestatus	Normal		Mild		Moderal		Alvorlig	
AUC _{0-∞} (ng t/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} (t)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t _{1/2} (t)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for 3-N-acetyl amifamprodon								
AUC _{0-∞} (ng t/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4-14
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (t)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,8
t _{1/2} (t)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen data om farmakokinetikken til amifamprodin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er ingen data om farmakokinetikken for amifampridin hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2)

Effekten av alder på farmakokinetikken til amifampridin er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I farmakologiske sikkerhetsstudier på rotter ble det ikke påvist noen effekter relatert til respirasjonssystemet ved doser opp til 10 mg/kg eller til sentralnervesystemet opp til 40 mg/kg.

I toksisitetstudier av gjentatt dosering på rotter og hunder ble det påvist effekter på sentralnervesystemet og det autonome nervesystemet, økt vekt av nyre og lever og effekter på hjertet (annengrads atrioventrikulær blokkering). Ingen sikkerhetsmargin for human eksponering kunne bestemmes fra dyrestudiene på grunn av følsomheten av dyremodellene som ble brukt.

I en 2-års kostholds-karsinogenesitetstudie på rotter, forårsaket amifampridin små, men statistisk signifikante doserelaterte økninger i tilfeller med schwannomer hos begge kjønn og endometriale karsinomer hos hunnrotter. Den kliniske relevansen av disse resultatene er ukjent.

Amifampridin var ikke gentoksisk i standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester.

Dyrestudier som evaluerte reproduksjons- og utviklingstoksitet av amifampridin ble gjennomført på rotter og kaniner ved doser på opptil 75 mg/kg/dag. Amifampridin hadde ingen negativ innvirkning på fertiliteten til hann- eller hunnrotter ved doser opptil 75 mg/kg/dag, og ingen virkning på postnatal utvikling eller fertilitet ble observert hos avkommet til de behandlede dyrene. I en perinatal/postnatal reproduksjonsstudie hos drektige rotter som ble behandlet med amifampridin, ble det observert en doserelatert økning i prosentandelen av mødre med dødfødt avkom (16,7 % – 20 %) ved 22,5 mg/kg/dag (1,1 og 2,7 ganger dosen på 80 mg per dag hos mennesker basert på C_{max}). I en

lignende studie med drektige kaniner ble det derimot ikke sett noen virkning på embryo-føtal levedyktighet ved evaluering rett før fødsel ved doser på opptil 57 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Kalsiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforert endoseblisterpakning, termoformet (termoformet aluminium-PVC/PVDC-laminerte ark) som inneholder 10 tabletter.

En boks inneholder 100 tabletter med 10 strips á 10 tabletter hver.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/601/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. desember 2009
Dato for siste fornyelse: 23. august 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal levere årlige oppdateringer om eventuell ny informasjon vedrørende effekt og sikkerhet av legemidlet for pasienter med Lambert-Eaton Myastenisk syndrom (LEMS).	Årlig, samtidig med innsending av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

FIRDAPSE 10 mg tabletter
amifampridin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder amifampridinofosfat tilsvarende 10 mg amifampridin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/601/001/

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

FIRDAPSE

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREKKODE
--

2D-strekkode med unik identifikator

18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIG LESELIGE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Perforert endoseblisterpakning, termoformet

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg **tabletter**
amifampridin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

FIRDAPSE 10 mg tabletter amifampridin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva FIRDAPSE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker FIRDAPSE
3. Hvordan du bruker FIRDAPSE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer FIRDAPSE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva FIRDAPSE er og hva det brukes mot

FIRDAPSE brukes til behandling av symptomene på en sykdom i nerver og muskler som kalles Lambert-Eatons myastenisk syndrom (LEMS) hos voksne. Denne sykdommen er en lidelse som påvirker overføring av nervesignaler til muskler, som fører til muskelsvakhet. Den kan være forbundet med visse typer svulster (paraneoplastisk form av LEMS) eller uten disse svulstene (ikke-paraneoplastisk form av LEMS).

Hos pasienter som lider av denne sykdommen blir ikke acetylkolin frigjort på normal måte. Acetylkolin er et kjemisk stoff som overfører nervesignaler til musklene. Musklene mottar derfor få eller ingen nervesignaler.

FIRDAPSE virker ved å øke frigjøringen av acetylkolin og hjelper musklene til å motta nervesignaler.

2. Hva du må vite før du bruker FIRDAPSE

Bruk ikke FIRDAPSE

- dersom du er allergisk overfor amifampridin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har ukontrollert astma
- dersom du har epilepsi
- sammen med legemidler som kan forandre den elektriske aktiviteten i hjertet (QT-intervallforlengelse som påvises med elektrokardiogram), som f.eks.:
 - o sultoprid (et legemiddel som blir foreskrevet for å behandle visse atferdsforstyrrelser hos voksne)
 - o legemidler til behandling av unormal hjerterytme kalt antiarytmika (f.eks. disopyramid)
 - o legemidler til behandling av fordøyelsesproblemer (f.eks. cisaprid, domperidon)
 - o legemidler til behandling av betennelser – antibiotika (f.eks. rifampicin) og soppmidler (f.eks. ketokonazol)

- sammen med legemidler med en terapeutisk dose nær maksimal sikker dose
- dersom du er født med hjerteproblemer (medfødte QT-syndromer)

Snakk med lege eller apotek dersom du er i tvil.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker FIRDAPSE.

Snakk med lege før du bruker FIRDAPSE dersom du har:

- astma
- tidligere hatt anfall (kramper)
- nyreproblemer
- leverproblemer

Legen din vil kontrollere nøye hvordan FIRDAPSE virker på deg, og kan bli nødt til å endre dosen legemiddel som du tar. Legen din vil også kontrollere hjertet ditt ved oppstart av behandlingen og deretter hvert år.

Dersom du har LEMS, men ikke har kreft, vil legen din gjøre en grundig vurdering av en mulig risiko for kreft med FIRDAPSE før behandlingen starter.

Fortell enhver lege som du konsulterer at du bruker FIRDAPSE.

Stopp behandlingen og snakk straks med lege ved:

- anfall (kramper)
- astma

Andre legemidler og FIRDAPSE

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom visse legemidler brukes sammen med FIRDAPSE kan de påvirke hverandre, slik at effekten forandres. Følgende legemidler skal ikke brukes sammen med FIRDAPSE:

- legemidler som kan endre den elektriske aktiviteten i hjertet (forlenget QT-intervall - påvises med elektrokardiogram) f.eks. sultoprid, disopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicin, og ketokonazol (se ”Bruk ikke FIRDAPSE”)

Det er spesielt viktig å fortelle legen din dersom du bruker eller planlegger å bruke et av de følgende legemidlene:

- legemidler mot malaria (f.eks. halofantrin og meflokin)
- tramadol (et smertestillende legemiddel)
- legemidler mot depresjon - trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin, amoksapin) og selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. citalopram, dapoksetin) og atypiske antidepressiva (f.eks. bupropion)
- legemidler mot mentale problemer (f.eks. haloperidol, karbamazepin, klorpromazin, klopazin)
- legemidler til behandling av Parkinsons sykdom, antikolinergika (f.eks. triheksylfenidyl, mesylat), MAO-B-hemmere (f.eks. selegilin, deprenyl), COMT-hemmere (f.eks. entakapon)
- legemidler til behandling av allergier: antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, cimetidin)
- legemidler for å få musklene dine til å slappe av (f.eks. mivakurium, piperkurium, suksametonium)
- beroligende legemidler, også kalt sedativer (f.eks. barbiturater)

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

FIRDAPSE bør ikke brukes dersom du er gravid. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen. Dersom du oppdager at du er gravid under behandlingen, må du straks fortelle det til legen din.

Det er ikke kjent om FIRDAPSE går over i morsmelk hos mennesker. Du og legen bør diskutere risikoer og fordeler ved å fortsette å ta FIRDAPSE mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan medføre døsighet, svimmelhet, anfall (kramper) og tåkesyn som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du får noen av disse bivirkningene.

3. Hvordan du bruker FIRDAPSE

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosen som du skal ta, er beregnet av legen din og basert på hvor sterke symptomene dine er og visse genetiske faktorer. Denne dosen er bare beregnet for deg.

Startdosen er 5 mg amifampridin (en halv tablett) tre ganger daglig (dvs. 15 mg daglig). Legen din kan øke denne dosen sakte, først til 5 mg (en halv tablett) fire ganger daglig (dvs. 20 mg daglig). Deretter kan legen din fortsette å øke din totale daglige dose trinnvis ved å øke med 5 mg (en halv tablett) pr. dag, hver 4. eller 5. dag.

Den maksimale anbefalte dosen er 60 mg daglig (dvs. totalt seks tabletter som tas med mellomrom i løpet av dagen). Totale daglige doser over 20 mg bør deles opp i to til fire separate doser. Ingen enkeltdose bør overskride 20 mg (to tabletter).

Tablettene har en delestrek som gjør det mulig å dele tablettene i to. Tabletten bør svelges med litt vann og skal tas sammen med mat.

Pasienter med lever-/nyreproblemer:

FIRDAPSE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lever- eller nyreproblemer. Det anbefales en startdose på 5 mg (en halv tablett) FIRDAPSE daglig hos pasienter med moderate til alvorlige lever- eller nyreproblemer. For pasienter med lett nedsatt lever- eller nyrefunksjon anbefales en startdose på 10 mg (5 mg 2 ganger om dagen) FIRDAPSE. Hos disse pasientene bør dosen FIRDAPSE økes saktere enn hos de uten lever- eller nyreproblemer, med trinnvise økninger på 5 mg hver 7. dag. Snakk med legen din dersom du får noen bivirkninger, da det kan være nødvendig å stoppe økningen av dosen.

Dersom du tar for mye av FIRDAPSE

Dersom du tar mer FIRDAPSE enn det du skulle, kan det hende at du kaster opp eller får magesmerter. Dersom du får noen av disse symptomene, skal du straks kontakte legen din eller apotek.

Dersom du har glemt å ta FIRDAPSE

Dersom du glemmer å ta FIRDAPSE, må du ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose, men fortsette med behandlingen slik som angitt av legen din.

Dersom du avbryter behandling med FIRDAPSE

Dersom behandlingen avsluttes, kan du få symptomer slik som tretthet, langsomme reflekser og forstoppelse. Ikke avslutt behandlingen uten å snakke med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Stopp behandlingen og snakk straks med legen dersom du får:

- anfall (kramper)
- astma

Svært vanlige bivirkninger som kan ramme flere enn 1 av 10 personer er:

- kribling og nummenhet rundt munnen og i armer og ben (slik som føtter og hender),
- redusert følelse ved berøring
- kvalme
- svimmelhet
- økt svetting, kaldsvette

Vanlige bivirkninger som kan ramme flere enn 1 av 10 personer er:

- magesmerter
- kalde hender og føtter

Andre bivirkninger er:

Intensiteten og hyppigheten av de fleste bivirkningene er avhengig av dosen som du tar. De følgende bivirkninger er også blitt rapportert (hyppigheten kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data):

- Raynauds syndrom (sirkulasjonslidelse som innvirker på fingre og tær)
- diaré
- anfall (kramper)
- hoste, for mye eller viskøst slim i luftveiene, astmaanfall hos astmapasienter eller pasienter som tidligere har hatt astma
- tåkesyn
- hjerterytmelidelser, hurtige eller uregelmessige hjerteslag (hjertebank)
- slapphet, tretthet, hodeverk
- angst, søvnforstyrrelser, døsighet
- chorea (bevegelseslidelse), myokloni (muskelkramper eller rykninger)
- økning i visse leverenzymmer (transaminaser) som vises i blodprøver

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer FIRDAPSE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av FIRDAPSE

- Virkestoff er amifampridin. Hver tablett inneholder amifampridinfosfat tilsvarende 10 mg amifampridin.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, vannfri kolloidal silika og kalsiumstearat.

Hvordan FIRDAPSE ser ut og innholdet i pakningen

Hvit, rund tablett, flat på den ene siden og med delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

Perforert enhetsdoseblisterpakning, termoformet (termoformet aluminium-PVC/PVDC-laminerte ark) som inneholder 10 tabletter.

En eske inneholder 100 tabletter, hver med 10 strips med 10 tabletter hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Tilvirker

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Tyskland

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.