

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amifampridine SERB 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera amifamprydyny fosforan w ilości odpowiadającej 10 mg amifamprydyny. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, okrągła tabletka o średnicy około 10 mm, płaskie z jednej strony i z linią podziału na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Amifampridine SERB stosuje się w dawkach podzielonych, trzy lub cztery razy na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg amifamprydyny na dobę, a następnie można ją zwiększać o 5 mg co 4-5 dni do dawki maksymalnej 60 mg na dobę. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg.

Tabletki należy przyjmować podczas posiłku. Dalsze informacje na temat biodostępności amifamprydyny przyjmowanej po posiłku oraz na czczo znajdują się w punkcie 5.2

W razie przerwania leczenia u pacjentów mogą pojawić się niektóre z objawów LEMS.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Amifampridine SERB u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zalecana dawka początkowa amifamprydyny wynosi 5 mg (pół tabletki) raz na dobę. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zalecana dawka początkowa amifamprydyny wynosi 10 mg na dobę (5 mg dwa razy na dobę). U tych pacjentów tempo zwiększania dawki powinno być wolniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby, a mianowicie o 5 mg co 7 dni. Jeśli wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane, należy zaprzestać zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Amifampridine SERB u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Padaczka
- Niewyrównana astma oskrzelowa
- Jednoczesne stosowanie sultoprydu (patrz punkty 4.5 i 5.1)
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc.
- U pacjentów z wrodzonymi zespołami QT (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Farmakokinetyka amifamprydyny była oceniana w badaniu Fazy I z pojedynczą dawką u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z uwagi na ryzyko znacznie zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby dawkę amifamprydyny należy zwiększać w tempie wolniejszym niż u osób z prawidłową czynnością nerek i wątroby. Jeśli wystąpi jakiekolwiek działanie niepożądane, należy zaprzestać zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

Stosowanie amifamprydyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania napadów drgawkowych. Ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych zależy od dawki i jest większe u pacjentów z czynnikami ryzyka, które wpływają na obniżenie progu drgawkowego, takimi jak jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia napadu drgawkowego leczenie należy przerwać.

Ryzyko działania rakotwórczego

W dwuletnim badaniu żywieniowym działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano amifamprydynę, zaobserwowano łagodne i złośliwe postacie nerwiaka osłonkowego (Schwannoma) (patrz punkt 5.3). Amifamprydyna nie była genotoksyczna w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*. Korelacja między użyciem amifamprydyny i rozwojem nowotworów u ludzi jest w tej chwili nieznana.

Większość nerwiaków osłonkowych jest łagodna i bezobjawowa. Mogą one występować w wielu lokalizacjach, dlatego też prezentacja kliniczna bywa zróżnicowana. Należy brać pod uwagę rozpoznanie nerwiaka u pacjentów, którzy wykazują takie objawy jak masa, która jest bolesna podczas badania palpacyjnego lub objawy podobne do neuropatii uciskowej. Nerwiaki osłonkowe rosną na ogół powoli i mogą występować przez kilka miesięcy, a nawet lat, bez dawania objawów. W przypadku każdego pacjenta, u którego rozwija się nerwiak osłonkowy, należy rozważyć korzyści z kontynuacji leczenia amifamprydyną.

Amifamprydynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia Schwannoma, takich jak pacjenci z takimi nowotworami w wywiadzie, nerwiakowłókniakowatością typu 2 lub schwannomatozą.

Działanie na serce

Na początku leczenia i następnie raz w roku wskazana jest ocena kliniczna i wykonywanie elektrokardiogramu (EKG). W razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zaburzenia rytmu serca należy niezwłocznie wykonać badanie EKG.

Choroby współistniejące

Pacjent powinien wiedzieć, że musi poinformować każdego lekarza, do którego zgłasza się po poradę, że przyjmuje ten produkt leczniczy, z uwagi na konieczność ścisłego monitorowania w niektórych przypadkach choroby współistniejącej, zwłaszcza astmy oskrzelowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Produkty lecznicze wydalone w drodze przemian metabolicznych lub czynnego wydzielania
Brak danych dotyczących wpływu amifamprydyny na metabolizm lub czynne wydzielanie innych produktów leczniczych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leczenie produktami leczniczymi wydalanymi w wyniku przemian metabolicznych lub przez czynne wydzielanie. Jeśli to możliwe, zaleca się monitorowanie. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substancje będące silnymi inhibitorami enzymów metabolizujących produkty lecznicze (patrz punkt 5.2)

Jest mało prawdopodobne, aby silne inhibitory enzymów cytochromu P450 (CYP450), np. cymetydyna, ketokonazol, hamowały metabolizm amifamprydyny poprzez ludzkie enzymy N-acetylotransferaz (NAT) i przez to zwiększały ekspozycję na amifamprydynę. Wyniki badania *in vitro* dotyczącego hamowania CYP450 wskazują na małe prawdopodobieństwo udziału amifamprydyny w klinicznych interakcjach o podłożu metabolicznym między lekami, związanych z hamowaniem metabolizmu z udziałem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oraz CYP3A4 jednocześnie podawanych produktów leczniczych. Niemniej jednak podczas rozpoczynania leczenia silnym inhibitorem enzymów lub transporterów nerkowych, należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, czy występują u nich działania niepożądane. Jeśli leczenie silnym inhibitorem zostanie przerwane, należy prowadzić obserwację pacjentów pod względem skuteczności, ponieważ może być konieczne zwiększenie dawki amifamprydyny.

Substancje będące silnymi induktorami enzymów metabolizujących produkty lecznicze (patrz punkt 5.2)

Wyniki badań *in vitro* wskazują na małe prawdopodobieństwo interakcji między lekami w wyniku indukcji enzymatycznej enzymów CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP3A4 przez amifamprydynę.

Interakcje farmakodynamiczne

Ze względu na właściwości farmakodynamiczne amifamprydyny, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sultoprydu lub innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. dyzopiramid, cyzapryd, domperydon, ryfampicyna i ketokonazol), ponieważ takie skojarzenie może zwiększyć ryzyko wystąpienia częstoskurczu komorowego, szczególnie typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.3 i 5.1).

Skojarzenia leków wymagające szczególnych środków ostrożności

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy

Jednoczesne stosowanie amifamprydyny i substancji, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy, może prowadzić do zwiększenia ryzyka napadów drgawkowych. Decyzję o

jednoczesnym podaniu środka powodującego drgawki lub substancji obniżających próg drgawkowy należy podjąć ze szczególną rozważą z uwzględnieniem powagi zagrożeń związanych z takim leczeniem. Do substancji tych zalicza się większość leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), neuroleptyki (fenotiazyny i butyrofenony), meflochinę, bupropion i tramadol (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Skojarzenia leków, na które należy zwrócić uwagę

Produkty lecznicze o działaniu atropinowym

Należy wziąć pod uwagę, że jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych o działaniu atropinowym może osłabiać działanie obu substancji czynnych. Do produktów leczniczych o działaniu atropinowym zalicza się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, większość leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1 z działaniem atropinowym, leki przeciwocholinergiczne, produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, leki rozkurczowe o działaniu atropinowym, dyzopiramid, neuroleptyki fenotiazynowe i klozapinę.

Produkty lecznicze o działaniu cholinergicznym

Należy wziąć pod uwagę, że jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych o działaniu cholinergicznym (np. bezpośrednie lub pośrednie inhibitory cholinoesterazy) może prowadzić do nasilenia działania obu produktów leczniczych.

Produkty lecznicze z grupy niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie

Jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych z grupy niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie (np. miwakurium, piperkurium) może prowadzić do osłabienia działania obu produktów leczniczych, co należy wziąć pod uwagę.

Produkty lecznicze z grupy depolaryzujących środków zwiotczających mięśnie

Jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych z grupy depolaryzujących środków zwiotczających mięśnie (np. suksametonium) może prowadzić do osłabienia działania obu produktów leczniczych, co należy wziąć pod uwagę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amifamprydyny nie należy stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia amifamprydyną. Brak dostatecznych danych klinicznych dotyczących stosowania amifamprydyny w czasie ciąży. Nie wykazano wpływu amifamprydyny na żywotność i rozwój zarodka ani płodu u królików; aczkolwiek u szczurów zaobserwowano zwiększenie liczby samic rodzących martwe potomstwo (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amifamprydyna przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane dotyczące rozrodu u zwierząt wykazały obecność amifamprydyny w mleku karmiących samic. Ocena karmionych piersią osesków nie wykazała obecności działań niepożądanych wynikających z narażenia na amifamprydynę znajdującą się w mleku matki. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Amifampridine SERB, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dostępne są dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do wpływu amifamprydyny na rozród. W badaniach nieklinicznych dotyczących amifamprydyny nie stwierdzono zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działania niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, napady drgawkowe i niewyraźne widzenie amifamprydyna może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to parestezje (takie jak parestezje obwodowe i w okolicy ust) oraz zaburzenia żołądka i jelit (takie jak bóle w nadbrzuszu, biegunka, nudności i bóle brzucha). Nasilenie i częstość występowania większości działań niepożądanych są zależne od dawki.

Tabela 1 poniżej podaje wykaz działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem amifamprydyny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania określono na podstawie badania klinicznego z udziałem zdrowych ochotników, oceniającego wpływ amifamprydyny podawanej jednorazowo w dawce 30 mg lub 60 mg na repolaryzację komórek mięśnia sercowego.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem amifamprydyny

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA	Częstość
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu, lęk	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, płasawica, mioklonie, senność, osłabienie, zmęczenie, bóle głowy	Nieznana
	Zawroty głowy ¹ , hipestezja ¹ , parestezja ¹	Bardzo często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Nieznana
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zespół Raynauda	Nieznana
	Zimne kończyny ¹	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nadmierne wydzielanie śluzu w drzewie oskrzelowym, napad astmy u pacjentów z astmą występującą obecnie lub w przeszłości, kaszel	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Hipestezja jamy ustnej ¹ , parestezja jamy ustnej ¹ , parestezja obwodowa i okolopoliczkowa, nudności ¹	Bardzo często
	Bóle brzucha	Często
	Biegunka, ból w nadbrzuszu	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz)	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość ¹ , zimny pot ¹	Bardzo często

¹ Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, oceniającym wpływ amifamprydyny podawanej jednorazowo w dawce 30 mg lub 60 mg na repolaryzację komórek mięśnia sercowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania leku jest ograniczone. Objawy ostrego przedawkowania obejmują wymioty i ból brzucha. W przypadku przedawkowania leczenie należy przerwać. Nie jest znane swoiste antidotum. Należy stosować leczenie wspomagające, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, i prowadzić ścisłą obserwację parametrów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX05.

Mechanizm działania

Amifamprydyna blokuje zależne od woltażu kanały potasowe, wydłużając w ten sposób depolaryzację błony presynaptycznej. Wydłużenie potencjału czynnościowego zwiększa transport wapnia do zakończeń nerwowych. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co ułatwia egzocytotę pęcherzyków zawierających acetylocholinę i w ten sposób prowadzi do poprawy przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Poprawia to siłę mięśniową i amplitudę składowej spoczynkowej potencjału czynnościowego mięśni (CMAP) z całkowitą wyważoną średnią różnicą 1,69 mV (95% CI 0,60-2,77).

Działanie farmakodynamiczne

Profil farmakodynamiczny amifamprydyny zbadano w szerokim zakresie dawek. Skuteczność kliniczną amifamprydyny w standardowej zalecanej dawce maksymalnej 60 mg na dobę wykazano w prospektywnym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną placebo, w którym udział wzięło 26 pacjentów z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS) (Sanders *i wsp.* 2000 r.). W dwóch kolejnych badaniach z udziałem łącznie 57 pacjentów z LEMS przedstawiono wyniki stosowania większych dawek amifamprydyny. McEvoy *i wsp.* (1989 r.) przedstawili wyniki badania krótkoterminowego z udziałem 12 pacjentów z LEMS, które wskazują na skuteczność amifamprydyny stosowanej w dawkach do 100 mg na dobę przez okres 3 dni w leczeniu objawów autonomicznych i ruchowych LEMS. Sanders *i wsp.* (1998 r.) przedstawili dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia amifamprydyną w dawkach do 100 mg na dobę u 45 pacjentów z LEMS, u których leczenie prowadzono przez okres średnio 31 miesięcy. Dlatego też w wyjątkowych okolicznościach korzystne może być stosowanie większych dawek, maksymalnie do 80 mg na dobę, pod warunkiem odpowiedniej kontroli bezpieczeństwa. Zaleca się, aby zwiększanie dawki z 60 mg na dobę do 80 mg na dobę polegało na dodawaniu 5 mg co 7 dni. W razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych lub nieprawidłowości zapisu EKG należy zaprzestać zwiększania dawki.

Fosforan amifamprydyny był podawany jednorazowo w dawce 30 mg lub 60 mg zdrowym ochotnikom. Oceniano wpływ stężenia amifamprydyny na repolaryzację komórek mięśnia sercowego poprzez określenie zależności skorygowanego odstępu QT od czynników farmakokinetycznych. Ocena ta została przeprowadzona w ramach randomizowanego badania fazy I, prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby w układzie naprzemiennym, które miało na celu określenie wpływu fosforanu amifamprydyny podawanej w powyżej określonych dawkach na zapis EKG, w porównaniu z placebo i

moksyfloksacyną (pozytywna kontrola) u zdrowych kobiet i mężczyzn wolno acetylujących (n=52). Na podstawie pomiaru częstości akcji serca oraz czasu trwania odstępów PR i QRS nie stwierdzono oddziaływania fosforanu amifamprydyny na częstość akcji serca, przewodzenie przedsionkowo-komorowe, ani na depolaryzację komórek mięśnia sercowego. Po podaniu fosforanu amifamprydyny u żadnego uczestnika badania nie zanotowano nowych, klinicznie istotnych zmian morfologicznych w zapisie EKG. Nie zaobserwowano również wpływu fosforanu amifamprydyny na repolaryzację komórek mięśnia sercowego w wyniku oceny skorygowanego odstępu QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, randomizowane badanie z wycofywaniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fosforanu amifamprydyny u pacjentów z LEMS, obejmowało dorosłych pacjentów w wieku 18 lat lub starszych (n=26). Pacjenci otrzymywali fosforan amifamprydyny w stałej dawce i ze stałą częstością przez co najmniej 7 dni przed randomizacją. W dniu 0 tego czterodniowego badania pacjentów przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej fosforan amifamprydyny w optymalnej dawce dla pacjenta lub do grupy placebo. W dniu 0 przeprowadzono też ocenę wyjściową. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była zmiana w stosunku do stanu wyjściowego (ang. change from baseline, CFB) w skali PGI (ogólnego wrażenia pacjenta – Patient Global Impression) oraz Ilościowej Oceny Miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) w dniu 4. Drugorzędowym punktem końcowym badania skuteczności była zmiana wyniku CGI -I między stanem wyjściowym a stanem w dniu 4 w ocenie lekarza. Pacjenci mogli przyjmować stałe dawki działających obwodowo inhibitorów cholinesterazy lub kortykosteroidów. Z badania wykluczono pacjentów, którzy niedawno stosowali terapie immunomodulujące (azatiopryna, mykofenolan, cyklosporyna) lub plazmaferezę, albo którzy otrzymywali rytuksymab lub dożylną immunoglobulinę G. Mediana wieku pacjentów wynosiła 55,5 lat (zakres: 31 do 75); 62% stanowiły kobiety, a 38% mężczyźni.

Po dniu 4 w okresie odstawienia z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymujący fosforan amifamprydyny zachowali większą siłę mięśni niż pacjenci otrzymujący placebo, u których nastąpiło osłabienie siły mięśniowej. Obserwowana średnia różnica całkowitej wartości QMG i zmiana SGI w stosunku do stanu wyjściowego między różnie leczonymi grupami wynosiły, odpowiednio, -6,54 (95% CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) i 2,95 (95% CI: 1,53, 4,38; p=0,0003), obie różnice były statystycznie istotne i wskazywały na skuteczniejsze działanie fosforanu amifamprydyny. Ponadto, wyniki CGI-I w dniu 4 w ocenie lekarzy wskazywały na istotną poprawę stanu pacjentów przyjmujących fosforan amifamprydyny w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (p=0,0020).

Tabela 2: Podsumowanie zmian względem wartości wyjściowych pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności.

Ocena	Amifamprydyna (n=13)	Placebo (n=13)
Wyniki QMG ^a		
Średnia LS ^d	0,00	6,54
Różnica średnich LS (95% CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Wartość p ^d	0,0004	
Wyniki SG ^b		
Średnia LS ^d	-0,64	-3,59
Różnica średnich LS (95% CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
Wartość p ^d	0,0003	
Wyniki CGI-I ^c		
Średnia (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Wartość p ^c	0,0020	

^aCałkowity zakres punktów QMG 0 – 39, 13 pozycji, 0-3 punktów w każdym teście. Więcej punktów = większe nasilenie objawów

^bSGI jest 7-punktową skalą, służącą do oceny ogólnego postrzegania rezultatów leczenia w ramach badania (1=fatalne do 7=zachwycające).

- ^cCGI-I jest 7-punktową skalą opierającą się na zmianach objawów, zachowania się i praktycznych umiejętności (1=bardzo duża poprawa do 7=bardzo duże pogorszenie).
- ^dCFB w przypadku łącznego wyniku QMG modelowano jako odpowiedź z ustalonymi rezultatami w odniesieniu do leczenia i QMG w punkcie wyjściowym.
- ^ewartość p na podstawie testu sumy rang Wilcozona w odniesieniu do różnic między grupami.

Referencyjny produkt leczniczy zawierający amifamprydynę został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego referencyjnego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, niniejsza ChPL zostanie zaktualizowana zgodnie z ChPL referencyjnego produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amifamprydyna podawana doustnie wchłania się szybko u ludzi, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 0,6 do 1,3 godziny (wartości średnie).

Szybkość i stopień wchłaniania amifamprydyny u ludzi zależą od tego, czy przyjmowany był posiłek (patrz Tabela 2). Odnotowano zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) oraz wartości AUC, jak również wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu po podaniu fosforanu amifamprydyny podczas posiłku w porównaniu do podawania na czczo. Zaobserwowano dwukrotne wydłużenie czasu do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) w razie obecności posiłku. Podobnie wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ były większe po podawaniu leku na czczo, niż po podawaniu go po posiłku. Zasadniczo posiłek spowalniał i zmniejszał wchłanianie amifamprydyny, zmniejszając ekspozycję wyrażoną jako C_{max} przeciętnie o ~44% oraz wyrażoną jako AUC o ~20%, co wyliczono w oparciu o stosunki średnich geometrycznych (po posiłku w porównaniu do stanu na czczo).

Widoczne różnice wartości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji w osoczu były 3-4-krotne u uczestników badania nad wpływem pokarmu. Na podstawie ilości odzyskanej amifamprydyny niezmetabolizowanej oraz zawartości głównego metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny w moczu biodostępność wynosi ok. 93-100%.

Tabela 3: Parametry PK amifamprydyny po przyjęciu przez pacjentów jednej doustnej dawki fosforanu amifamprydyny na czczo lub po posiłku

Amifamprydyna 20 mg	C_{max} (ng/ml) średnia (SD), zakres	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) średnia (SD), zakres	T_{max} (h) średnia (SD), zakres	$t_{1/2}$ (h) średnia (SD), zakres
Na czczo (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
Po posiłku* (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

* Spożycie standardowego wysokotłuszczowego posiłku

W badaniu obejmującym zdrowych ochotników ogólnoustrojowa ekspozycja na amifamprydynę była w dużym stopniu zależna od całkowitej metabolicznej aktywności acetylacyjnej enzymów NAT i genotypu NAT2. Geny NAT są w dużym stopniu polimorficzne i dają fenotypy o zmiennej szybkości acetylacji, wahającej się od wolnej do szybkiej. W badaniu ze zdrowymi ochotnikami uczestnicy o szybkiej acetylacji byli zdefiniowani jako osoby o stosunku metabolitów kofeiny > 0,3, a uczestnicy o wolnej acetylacji, jako osoby o stosunku metabolitów kofeiny < 0,2. Ogólnoustrojowa ekspozycja na

amifamprydynę u uczestników o wolnej acetylacji była znacząco większa niż u uczestników o szybkiej acetylacji. Dla wszystkich poziomów dawkowania obserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy uczestnikami o szybkiej i wolnej acetylacji w zakresie parametrów PK amifamprydyny - C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ oraz klirens pozorny. W badaniu tym, uczestnicy o wolnej acetylacji doświadczali więcej działań niepożądanych niż uczestnicy o szybkiej acetylacji. Profil bezpieczeństwa w tym badaniu jest spójny z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów przyjmujących amifamprydynę.

Tabela 4: Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki doustnej (5-30 mg) z podziałem na fenotypy o szybkiej i wolnej acetylacji

Dawka amifamprydyny (mg)	5		10		20		30	
Uczestnicy (n)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotyp acetylacji	Szybka	Wolna	Szybka	Wolna	Szybka	Wolna	Szybka	Wolna
Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny								
AUC_{0-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C_{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T_{max} (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
$t_{1/2}$ (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Średni stosunek metabolitów kofeiny u tych 12 uczestników otrzymujących cztery stopniowo zwiększane dawki wynosił 0,408 i 0,172 u uczestników o, odpowiednio, szybkiej i powolnej acetylacji.

Dystrybucja

Dystrybucję amifamprydyny badano u szczurów. Po doustnym przyjęciu znakowanej izotopowo amifamprydyny [^{14}C] materiał radioaktywny wchłania się szybko w przewodzie pokarmowym i rozprzestrzenia się po całym organizmie. Stężenie leku w tkankach jest na ogół podobne do stężenia w osoczu lub większe od niego, przy czym jest największe w narządach wydalania (wątroba, nerki i przewód pokarmowy) oraz w niektórych tkankach gruczołowych (gruczołach łzowych, ślinowych, śluzowych, przysadce mózgowej i tarczycy).

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że amifamprydyna metabolizowana jest do jednego głównego metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny.

Eliminacja

U ludzi 93,2% do 100% amifamprydyny wydalone jest w moczu w ciągu 24 godzin po podaniu w postaci amifamprydyny (19%) oraz jej metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny (74,0% do 81,7%). Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 2,5 godziny dla amifamprydyny i 4 godziny dla metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny.

Usuwanie amifamprydyny zachodzi głównie na drodze metabolicznej przez N-acetylację, a fenotyp aktywności acetylacynowej ma większy wpływ na metabolizm i eliminację amifamprydyny u danego pacjenta, niż eliminacja przez nerki (patrz Tabela 5).

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na amifamprydynę była ogólnie większa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednakże fenotyp NAT2 miał większy wpływ na ekspozycję na amifamprydynę u danego pacjenta niż stan jego czynności nerek (patrz Tabela 5). Ekspozycja na amifamprydynę wyrażona jako $AUC_{0-\infty}$ była nawet dwukrotnie większa u osób o powolnej acetylacji i nawet trzykrotnie większa u osób o szybkiej acetylacji z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wpływ czynności nerek na ekspozycję wyrażoną jako C_{max} był marginalny niezależnie od fenotypu acetylacji.

Z drugiej strony ekspozycja na 3-N-acetylowany metabolit była w większym stopniu zależna od zaburzeń czynności nerek, niż ekspozycja na amifamprydynę. Ekspozycja na 3-N-acetylowany metabolit wyrażona jako $AUC_{0-\infty}$ była nawet 6,8-krotnie większa u osób o powolnej acetylacji i nawet 4-krotnie większa u osób o szybkiej acetylacji z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wpływ czynności nerek na ekspozycję wyrażoną jako C_{max} był zaledwie marginalny niezależnie od fenotypu acetylacji. Metabolit ten jest nieaktywny wobec kanałów potasowych, jednakże jego możliwe działanie na inne punkty uchwytu wynikające z akumulacji jest nieznane.

Tabela 5: Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny u osób z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek po jednorazowej dawce doustnej (10 mg) dla fenotypu powolnej i szybkiej aktywności acetylacyjnej

Status czynności nerek	Czynność prawidłowa		Łagodne upośledzenie		Umiarkowane upośledzenie		Ciężkie upośledzenie	
Uczestnicy (n)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotyp NAT2	Szybki	Powolny	Szybki	Powolny	Szybki	Powolny	Szybki	Powolny
Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C_{max} (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T_{max} (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Średnie wartości parametrów PK 3-N-acetylo-amifamprydyny								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C_{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T_{max} (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki amifamprydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych amifamprydyny u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu wieku na parametry farmakokinetyczne amifamprydyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonych na szczurach, przy dawkach do 10 mg/kg nie obserwowano wpływu na układ oddechowy, a przy dawkach do 40 mg/kg na ośrodkowy układ nerwowy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów obserwowano wpływ na ośrodkowy i autonomiczny układ nerwowy, zwiększenie masy wątroby i nerek i wpływ na serce (blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia). Ze względu na wrażliwość zastosowanych modeli zwierzęcych, w badaniach na zwierzętach nie osiągnięto granic bezpieczeństwa dla ekspozycji u ludzi.

W dwuletnich badaniach żywieniowych rakotwórczości u szczurów amifamprydyna powodowała niewielkie ale istotne statystycznie zależne od dawki zwiększenie częstości występowania nerwiaków osłonkowych u obu płci i raka endometrium u samic. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

W standardowych seriach testów przeprowadzanych *in vitro* i *in vivo* nie wykryto działania genotoksycznego amifamprydyny.

U szczurów i królików przeprowadzono badania oceniające toksyczny wpływ amifamprydyny na rozród i rozwój potomstwa po zastosowaniu dawek do 75 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono niepożądanego działania amifamprydyny na płodność samców i samic szczurów po zastosowaniu dawek do 75 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono również wpływu leku na rozwój poporodowy lub płodność potomstwa zwierząt leczonych amifamprydyną. W badaniu dotyczącym okołoporodowej/poporodowej rozrodczości samic szczurów otrzymujących amifamprydynę podczas ciąży zaobserwowano zależny od dawki wzrost odsetka urodzeń martwego potomstwa (16,7% - 20%), po zastosowaniu dawek 22,5 mg/kg mc./dobę i 75 mg/kg mc./dobę (odpowiednio 1,1 i 2,7 razy większych od dobowej dawki 80 mg stosowanej u ludzi na podstawie C_{max}). Jednak w podobnym badaniu z udziałem ciężarnych samic królików, według oceny wykonanej tuż przed porodem, nie stwierdzono wpływu leku na żywotność zarodka ani płodu po dawkach do 57 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 x 1 tabletek w blistrach aluminium PVC/PVDC perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Wielkości opakowań po 90 x 1 tabletek, 100 x 1 tabletek i 120 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWORCA (WYTWÓRCY) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymogi dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Amifampridine SERB 10 mg tabletki
amifamprydyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera amifamprydyny fosforan w ilości odpowiadającej 10 mg amifamprydyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 x 1 tabletka
100 x 1 tabletka
120 x 1 tabletka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnych blistrach w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Amifampridine SERB

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD KRESKOWY 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry zgrzewane, perforowane, podzielne na dawki pojedyncze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amifampridine SERB 10 mg tabletki
amifamprydyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Amifampridine SERB 10 mg tabletki

Amifamprydyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Amifampridine SERB i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Amifampridine SERB
3. Jak przyjmować lek Amifampridine SERB
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Amifampridine SERB
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Amifampridine SERB i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Amifampridine SERB jest amifamprydyna.

Lek Amifampridine SERB stosuje się w objawowym leczeniu choroby nerwów i mięśni, zwanej zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS), u osób dorosłych. W chorobie tej występują zaburzenia przewodzenia impulsów nerwowych do mięśni, w wyniku czego dochodzi do osłabienia siły mięśni. Choroba może występować w przebiegu niektórych nowotworów (postać paranowotworowa LEMS) lub bez obecności tych nowotworów (postać nieparanowotworowa LEMS).

U pacjentów chorujących na LEMS, dochodzi do zaburzeń uwalniania substancji chemicznej o nazwie acetylocholina, która przekazuje impulsy nerwowe do mięśni, w wyniku czego do mięśni nie docierają niektóre lub żadne sygnały nerwowe.

Działanie leku Amifampridine SERB polega na zwiększaniu uwalniania acetylocholiny, co pomaga w przekazywaniu sygnałów nerwowych do mięśni.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Amifampridine SERB

Kiedy nie przyjmować leku Amifampridine SERB

- jeśli pacjent ma uczulenie na amifamprydynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma niewyrównaną astmę oskrzelową,
- jeśli pacjent choruje na padaczkę,
- w skojarzeniu z lekami, które mogą zmieniać aktywność elektryczną serca (wydłużać odstęp QT -co można wykryć na podstawie elektrokardiogramu), takimi jak:
 - o sultopryd (lek przepisywany w leczeniu niektórych typów zaburzeń zachowania u osób dorosłych),
 - o leki przeciwaritmiczne (np. dyzopiramid),
 - o leki stosowane w leczeniu zaburzeń trawienia (np. cyzapryd, domperidon),

- o leki stosowane w leczeniu zakażeń – antybiotyki (np. ryfampicyna) i leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol),
- w skojarzeniu z lekami, których dawka lecznicza jest zbliżona do maksymalnej dawki bezpiecznej,
- jeśli u pacjenta stwierdzono wrodzone choroby serca (wrodzone zespoły QT).

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania FIRDPE należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta stwierdza się

- astmę,
- występowanie drgawek w przeszłości,
- zaburzenia czynności nerek,
- zaburzenia czynności wątroby.

Lekarz będzie ściśle monitorował działanie leku Amifampridine SERB i może być konieczna zmiana dawki leków przyjmowanych przez pacjenta. Lekarz będzie również kontrolował pracę serca w początkowym okresie leczenia, a następnie raz w roku.

W przypadku zespołu LEMS bez obecności nowotworu przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi dokładną ocenę ryzyka rozwoju nowotworu w wyniku stosowania leku Amifampridine SERB.

Należy informować każdego lekarza, do którego pacjent zwraca się o poradę, o stosowaniu leku Amifampridine SERB.

Należy przerwać przyjmowanie leku i niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpi:

- napad drgawkowy,
- napad astmy.

Lek Amifampridine SERB a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki podawane z lekiem Amifampridine SERB mogą wchodzić z nim w interakcje. Z lekiem Amifampridine SERB nie wolno jednocześnie stosować następujących leków:

- leki, które mogą zmieniać aktywność elektryczną serca (wydłużać odstęp QT - możliwe do wykrycia na podstawie elektrokardiogramu), takie jak: sultopryd, dyzopiramid, cyzapryd, domperidon, ryfampicyna i ketokonazol (patrz punkty „Kiedy nie przyjmować leku Amifampridine SERB”).

Szczególnie istotne jest, aby pacjent powiadomił lekarza, jeżeli obecnie przyjmuje lub planuje przyjmować którykolwiek z następujących leków:

- leki przeciwko malarii (np. halofantryna i meflochina),
- tramadol (lek przeciwbólowy),
- leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. klomipramina, amoksapina), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. cytalopram, dapoksetyna) i atypowe leki przeciwdepresyjne (np. bupropion),
- leki stosowane w chorobach psychicznych (np. haloperydol, karbamazepina, chlorpromazyna, klozapina),
- leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona – leki przeciwocholinergiczne (np. triheksyfenidyl, mezylan), inhibitory MAO-B (np. selegilina, deprenyl), inhibitory COMT (np. entakapon),
- leki stosowane w alergii – leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, cymetydyna),

- leki zwiotczające mięśnie (np. miwakurium, piperkurium, suksametonium),
- leki uspokajające (np. barbiturany).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Amifampridine SERB w okresie ciąży. Podczas całego okresu leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. W razie stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Nie wiadomo, czy lek Amifampridine SERB przenika do mleka matki u ludzi. Należy przedyskutować z lekarzem kwestię zagrożeń i korzyści wynikających z dalszego przyjmowania leku Amifampridine SERB podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek może wywołać senność, zawroty głowy, drgawki i niewyraźne widzenie, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Amifampridine SERB

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku powinna być ustalona przez lekarza na podstawie nasilenia objawów i pewnych czynników genetycznych. Taka dawka jest odpowiednia wyłącznie dla pacjenta, któremu została zalecona.

Dawka początkowa to 5 mg amifamprydyny (pół tabletki) trzy razy na dobę (tzn. 15 mg na dobę). Lekarz może stopniowo zwiększać tę dawkę, rozpoczynając od dawki 5 mg (pół tabletki) cztery razy na dobę (tzn. 20 mg na dobę). Następnie lekarz może kontynuować zwiększanie całkowitej dawki dobowej, dodając kolejne 5 mg (pół tabletki) na dobę co 4-5 dni.

Maksymalna zalecana dawka to 60 mg na dobę (tzn. łącznie 6 tabletek przyjmowanych w odstępach w ciągu dnia). Całkowite dawki dobowe większe niż 20 mg powinny być dzielone na dwie do czterech oddzielnych dawek. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg (dwie tabletki).

Tabletki mają linię podziału ułatwiającą przełamywanie ich na połowę. Tabletki należy połykać podczas posiłku, popijając je wodą.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby/nerek:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Amifampridine SERB u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek zalecana dawka początkowa leku Amifampridine SERB wynosi 5 mg (pół tabletki) na dobę. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg (5 mg dwa razy na dobę). U tych pacjentów dawkę leku Amifampridine SERB należy zwiększać wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek, tzn. o 5 mg co 7 dni. Jeśli wystąpi którekolwiek z działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może być konieczne zaprzestanie zwiększania dawki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Amifampridine SERB

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Amifampridine SERB mogą wystąpić wymioty lub bóle brzucha. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Amifampridine SERB

W razie pominięcia przyjęcia leku Amifampridine SERB nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki, ale kontynuować przyjmowanie leku, tak jak przepisał lekarz.

Przerwanie przyjmowania leku Amifampridine SERB

Po przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy, takie jak: zmęczenie, zwolniony refleks i zaparcia. Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać przyjmowania leku i niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpi:

- napad drgawkowy,
- napad astmy.

Bardzo częste działania niepożądane, mogące występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów, to:

- mrowienie i drętwienie wokół ust i w obrębie kończyn (stopy i dłonie),
- osłabienie zmysłu dotyku lub czucia,
- nudności,
- zawroty głowy,
- nadmierna potliwość, zimny pot.

Częste działania niepożądane, mogące występować u 1 na 10 pacjentów, to:

- bóle brzucha,
- zimne dłonie i stopy.

Inne działania niepożądane to:

Nasilenie i częstość występowania większości działań niepożądanych zależą od przyjmowanej dawki leku. Zgłaszano także następujące działania niepożądane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zespół Raynauda (zaburzenia krążenia w obrębie palców dłoni i stóp),
- biegunka,
- napady drgawkowe,
- kaszel, nadmierne wydzielanie śluzu lub wydzielanie lepkiego śluzu w drzewie oskrzelowym, napad astmy u pacjentów z astmą występującą obecnie lub w przeszłości,
- niewyraźne widzenie,
- zaburzenia rytmu serca, szybkie lub nieregularne bicie serca (kołatanie serca),
- osłabienie, zmęczenie, ból głowy,
- lęk, zaburzenia snu, senność,
- płasawica (zaburzenie ruchowe), mioklonie (skurcze lub drżenia mięśni),
- zwiększona aktywność pewnych enzymów wątrobowych (aminotransferaz) stwierdzana podczas badań krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Amifampridine SERB

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i blisterze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6 Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Amifampridine SERB

- Substancją czynną leku jest amifamprydyna. Każda tabletkę zawiera fosforan amifamprydyny w ilości odpowiadającej 10 mg amifamprydyny.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokryształiczna, bezwodna krzemionka koloidalna i wapnia stearynian.

Jak wygląda lek Amifampridine SERB i co zawiera opakowanie

Biała, okrągła tabletkę płaska z jednej strony i z linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 x 1 tabletek w blistrach aluminium PVC/PVDC perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.
Wielkości opakowań po 90 x 1 tabletkę, 100 x 1 tabletkę i 120 x 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Amifampridine SERB zawiera tę samą substancję pomocniczą i działa w ten sam sposób, co „lek referencyjny” dopuszczony już do obrotu na terenie UE. Lek referencyjny dla Amifampridine SERB został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej leku referencyjnego. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.