ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amifampridina SERB 10 mg Comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém fosfato de amifampridina equivalente a 10 mg de amifampridina.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.
Comprimido branco, redondo de aproximadamente 10 mm, achatado numa face e ranhurado na outra face.
O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da síndrome miasténica de Lambert-Eaton (LEMS) em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença.

Posologia

Amifampridina SERB deve ser administrado em doses divididas, três ou quatro vezes por dia. A dose inicial recomendada é de 15 mg de amifampridina por dia, que pode ser aumentada em incrementos de 5 mg a cada 4 a 5 dias, até à dose máxima de 60 mg por dia. Nenhuma dose individual deve exceder os 20 mg.

Os comprimidos devem ser tomados com alimentos. Ver secção 5.2 para obter informações adicionais sobre a biodisponibilidade da amifampridina sem ser em jejum e em jejum.

Se o tratamento for descontinuado, os doentes poderão sentir alguns dos sintomas da LEMS.

Compromisso renal ou hepático
Amifampridina SERB deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso das funções renal ou hepática. A dose inicial de 5 mg de amifampridina (meio comprimido) uma vez por dia é recomendada em doentes com compromisso moderado ou grave da função renal ou hepática. No caso de doentes com compromisso ligeiro da função renal ou hepática, é recomendada uma dose inicial de 10 mg de amifampridina (5 mg duas vezes por dia) por dia. O ajuste da dose nestes doentes deve ser mais lento do que nos doentes sem compromisso renal ou hepático, com aumentos da dose de 5 mg a cada 7 dias. Caso se verifiquem reações adversas, o aumento da dose deve ser interrompido (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Amifampridina SERB em crianças com 0 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas.
Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Exclusivamente para uso oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
Epilepsia
Asma não controlada
Utilização concomitante com sultoprida (ver secções 4.5 e 5.1)
Utilização concomitante com medicamentos com uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.5)
Utilização concomitante com medicamentos com potencial conhecido de causar o prolongamento do intervalo QTc
Doentes com síndromes de QT congénitas (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal e hepático

A farmacocinética de amifampridina foi avaliada num estudo de Fase I de dose única em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático. Perante o risco de exposição consideravelmente aumentada ao medicamento, os doentes com compromisso renal ou hepático devem ser cuidadosamente monitorizados. A dose de amifampridina deve ser aumentada mais lentamente em doentes com compromisso renal ou hepático que nos doentes cuja função renal e hepática é normal. O aumento da dose deve ser interrompido caso ocorra qualquer reação adversa (ver secção 4.2).

Convulsões
A exposição à amifampridina está associada a um risco aumentado de convulsões. O risco de convulsão é dependente da dose e é superior em doentes com fatores de risco que baixam o limiar convulsivo; incluindo a utilização em combinação com outros medicamentos conhecidos por reduzirem o limiar convulsivo (ver secção 4.5). No caso de ocorrência de uma convulsão, o tratamento deve ser interrompido.

Risco carcinogénico

Num estudo sobre carcinogenicidade numa dieta de 2 anos, foram observados Schwannomas benignos e malignos em ratos tratados com amifampridina (ver acção 5.3). A amifampridina não se revelou genotóxica numa bateria padrão detestes *in vitro* e *in vivo*. A correlação entre o uso da amifampridina e o desenvolvimento de tumores em humanos é desconhecida neste momento.

A maioria dos Schwannomas são benignos e assintomáticos. Podem surgir em muitas localizações, portanto a apresentação clínica pode ser variada. Deve considerar-se o diagnóstico de um Schwannomas em pacientes que apresentem sintomas, como uma massa que seja dolorosa à palpação ou sintomas semelhantes à neuropatia compressiva. Os Schwannomas são normalmente de crescimento lento e podem existir durantes meses a anos sem produzirem sintomas. O benefício de continuar o tratamento com amifampridina deve ser revisto no caso de pacientes que desenvolvam umSchwannoma.

A amifampridina deve ser usada com prudência em pacientes que apresentem um maior risco de Schwannomas, como pacientes com um histórico deste tipo de tumores, neurofibromatose Tipo 2 ou schwannomatose.

Efeitos cardíacos

A avaliação clínica e por eletrocardiograma (ECG) são indicadas no início do tratamento e, subsequentemente, com uma periodicidade anual. Em caso de sinais e sintomas indicativos de arritmias cardíacas, deve realizar-se imediatamente um ECG.

Doenças concomitantes

Os doentes devem ser instruídos de modo a informarem qualquer médico que consultem de que estão a tomar este medicamento, dado que pode ser necessária uma monitorização cuidadosa de doenças concomitantes, em particular da asma.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Medicamentos eliminados por metabolização ou secreção ativa
Não existem dados sobre os efeitos da amifampridina sobre o metabolismo ou a secreção ativa de outros medicamentos. Assim, deverão tomar-se precauções especiais em doentes sujeitos a tratamento concomitante com medicamentos eliminados por metabolização ou secreção ativa. Aconselha-se a monitorização, quando possível. A dose do medicamento administrado concomitantemente deve ser ajustada, caso seja necessário. É contraindicada a utilização concomitante com medicamentos com uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.3).

Substâncias que são potentes inibidoras de enzimas que metabolizam medicamentos (ver secção 5.2)
É pouco provável que inibidores enzimáticos potentes do citocromo P450 (CYP450), como a cimetidina e o cetoconazol, inibam o metabolismo da amifampridina pelas enzimas N-acetil-transferase (NAT) humanas e originem um aumento da exposição à amifampridina. Os resultados do estudo de inibição *in vitro* do CYP450 indicam que é pouco provável que a amifampridina tenha um papel a desempenhar nas interações medicamentosas metabólicas clínicas relativas à inibição do metabolismo de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 de medicamentos administrados concomitantemente. Independentemente disso, ao iniciarem o tratamento com potentes inibidores enzimáticos ou do transporte renal, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações adversas. Caso um tratamento com um inibidor potente seja interrompido, os doentes devem ser monitorizados quanto à eficácia, dado que poderá ser necessário aumentar a dose de amifampridina.

Substâncias que são potentes indutoras de enzimas que metabolizam medicamentos (ver secção 5.2)
Os resultados de estudos *in vitro* sugerem que existe um baixo potencial de interações medicamentosas devido à indução enzimática das enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 pela amifampridina.

Interações farmacodinâmicas

Com base nas propriedades farmacodinâmicas da amifampridina, a utilização concomitante com sultoprida ou outros medicamentos que prolongam o intervalo QT (p. ex., disopiramida, cisprida, domperidona, rifampicina e cetoconazol) é contraindicada, dado que esta combinação pode conduzir a um risco aumentado de taquicardia ventricular, em particular *torsade de pointes* (ver secções 4.3 e 5.1).

Combinações que exigem precauções de utilização

Medicamentos conhecidos por reduzirem o limiar convulsivo
A utilização concomitante de amifampridina com substâncias conhecidas por reduzirem o limiar convulsivo pode originar um risco aumentado de convulsões. A decisão de administrar concomitantemente substâncias pró-convulsivantes ou que reduzem o limiar convulsivo deve ser cuidadosamente ponderada, à luz da gravidade dos riscos associados. Estas substâncias incluem a maioria dos antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da

serotonina), neuroléticos (fenotiazinas e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol (ver secções 4.4 e 5.1).

Combinações a ser tidas em consideração

Medicamentos com efeitos atropínicos
A utilização concomitante de amifampridina com medicamentos com efeitos atropínicos poderá reduzir o efeito de ambas as substâncias ativas e deve ser tida em consideração. Os medicamentos com efeitos atropínicos incluem antidepressivos tricíclicos, a maioria dos anti-histamínicos atropínicos H1, anticolinérgicos, medicamentos anti-Parkinsónicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida, neuroléticos de fenotiazina e clozapina.

Medicamentos com efeitos colinérgicos
A utilização concomitante de amifampridina com medicamentos com efeitos colinérgicos (p. ex. inibidores diretos ou indiretos da colinesterase) pode originar um efeito aumentado de ambos os medicamentos e deve ser tida em consideração.

Medicamentos com ação relaxante muscular não despolarizante
A utilização concomitante de amifampridina com medicamentos com efeito relaxante muscular não despolarizante (p. ex. mivacúrio, pipercúrio) pode originar uma redução do efeito de ambos os medicamentos e deve ser tida em consideração.

Medicamentos com ação relaxante muscular despolarizante
A utilização concomitante de amifampridina com medicamentos com efeito relaxante muscular despolarizante (p. ex. suxametónio) pode originar uma redução do efeito de ambos os medicamentos e deve ser tida em consideração.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A amifampridina não deve ser utilizada durante a gravidez. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com amifampridina. Não estão disponíveis dados clínicos adequados sobre gravidezes expostas a amifampridina. A amifampridina não revelou qualquer efeito na viabilidade embriofetal e no desenvolvimento em coelhos; no entanto, observou-se um aumento no número de mães com filhos nados-mortos em ratos (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se a amifampridina é excretada no leite humano. Os dados sobre reprodução em animais disponíveis revelaram presença de amifampridina no leite de mães a amamentar. A avaliação de animais neonatos em amamentação não revelou indicação de reações adversas quando expostos à amifampridina através de leite materno. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Amifampridina SERB tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Estão disponíveis dados de segurança não clínicos no que respeita aos efeitos da amifampridina sobre a função reprodutiva. Não foi observado qualquer compromisso da fertilidade em estudos não clínicos com amifampridina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Por causa de reações adversas tais como sonolência, tonturas, convulsões e visão turva, os efeitos da amifampridina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes referidas são parestesias (como parestesia periférica e peribucal) e doenças gastrointestinais (tais como epigastralgia, diarreia, náuseas e dor abdominal). A intensidade e incidência da maioria das reações adversas são dependentes da dose.
O Quadro 1 a seguir lista as reações adversas notificadas com amifampridina.

Lista tabelada das reações adversas

As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1.000), muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

As frequências foram calculadas com base num estudo clínico para avaliar os efeitos da amifampridina na repolarização cardíaca com uma dose única de 30 mg ou 60 mg em voluntários saudáveis.

Quadro 1: Reações adversas notificadas com amifampridina

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	**Termo preferencial da MedDRA**	**Frequência**
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações do sono, ansiedade	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Convulsões, coreia, mioclonia, sonolência, fraqueza, fadiga, cefaleias	Desconhecido
	Tonturas[1], hipoestesia[1], parestesia[1]	Muito frequentes
Afeções oculares	Visão turva	Desconhecido
Cardiopatias	Perturbações do ritmo cardíaco, palpitações	Desconhecido
Vasculopatias	Síndrome de Raynaud	Desconhecido
	Extremidades frias[1]	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Hipersecreção brônquica, ataque de asma em doentes asmáticos ou com antecedentes de asma, tosse	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Hipoestesia oral[1], parestesia oral[1], parestesias periféricas e peribucais, náuseas[1]	Muito frequentes
	Dor abdominal	Frequentes
	Diarreia, epigastralgia	Desconhecido
Afeções hepatobiliares	Níveis elevados de enzimas hepáticas (transaminases)	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose[1], suores frios[1]	Muito frequentes

[1] *Reações adversas notificadas num estudo clínico para avaliar os efeitos da amifampridina na repolarização cardíaca com uma dose única de 30 mg ou 60 mg em voluntários saudáveis.*

Notificação de suspeitas de reacções adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem é muito limitada. As manifestações de sobredosagem aguda incluem vómitos e dor abdominal. Em caso de sobredosagem, o doente deve interromper o tratamento. Não se conhece um antídoto específico. Deve administrar-se terapêutica de suporte clinicamente indicada, incluindo a cuidadosa monitorização dos sinais vitais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos com ação no sistema nervoso, código ATC: N07XX05.

Mecanismo de ação

A amifampridina bloqueia os canais de potássio dependentes da voltagem, prolongando assim a despolarização da membrana celular pré-sináptica. O prolongamento do potencial de ação melhora o transporte de cálcio para o interior das terminações nervosas. O consequente aumento das concentrações de cálcio intracelular facilita a exocitose de vesículas que contêm acetilcolina, o que por sua vez melhora a transmissão neuromuscular.

Melhora a força muscular e a amplitude do potencial de ação muscular composto em repouso (CMAP) numa diferença média ponderada geral de 1,69 mV (IC 95 % 0,60 a 2,77).

Efeitos farmacodinâmicos

O perfil farmacodinâmico da amifampridina foi estudado relativamente a um intervalo de doses. Num estudo prospetivo, aleatorizado e controlado por placebo, com a participação de 26 doentes com síndrome miasténica de Lambert-Eaton (LEMS), a amifampridina revelou eficácia clínica à dose padrão máxima recomendada de 60 mg/dia (Sanders *et al* 2000). Dois outros estudos com um total de 57 doentes com LEMS disponibilizaram dados relativos a doses mais elevadas de amifampridina. McEvoy *et al* 1989 comunicaram dados de um estudo de curto prazo de 12 doentes com LEMS, os quais demonstraram que a administração de amifampridina em doses até 100 mg/dia durante um período de 3 dias era eficaz no tratamento dos sintomas autónomos e motores da LEMS. Sanders *et al* 1998 apresentaram dados sobre a eficácia e segurança do tratamento com amifampridina em doses até 100 mg /dia em 45 doentes com LEMS que foram tratados durante um tempo médio de 31 meses. Por conseguinte, doses mais elevadas, até um máximo de 80 mg/dia, poderão ser benéficas em circunstâncias excecionais, quando associadas a uma monitorização apropriada da segurança. Recomenda-se que o ajuste da dose de 60 mg/dia para 80 mg/dia seja executado em incrementos de 5 mg a cada 7 dias. O aumento da dose deve ser interrompido caso ocorra qualquer reação adversa, ou seja observada qualquer anomalia no ECG.

O efeito de uma dose única de 30 mg ou 60 mg de fosfato de amifampridina foi utilizado para avaliar a relação farmacocinética-QTc da concentração da amifampridina na exposição à repolarização cardíaca em voluntários saudáveis. Esta avaliação foi efetuada num estudo de Fase I, em dupla ocultação, aleatorizado, cruzado para definir os efeitos no ECG do fosfato de amifampridina nas referidas doses em comparação com placebo e moxifloxacina (controlo positivo) em homens e mulheres saudáveis que eram acetiladores lentos (n=52). Não se verificou qualquer efeito do fosfato de amifampridina na

frequência cardíaca, condução auriculoventricular ou despolarização cardíaca, conforme medidas pela frequência cardíaca e pela duração dos intervalos PR e QRS. Após a administração de fosfato de amifampridina, nenhum dos participantes desenvolveu novas alterações morfológicas no ECG clinicamente relevantes. Não foi observado qualquer efeito do fosfato de amifampridina na repolarização cardíaca, conforme determinado através do intervalo QTc.

Eficácia clínica e segurança

Um estudo de suspensão aleatório, em dupla ocultação, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do fosfato de amifampridina em pacientes com LEMS foi realizado em pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais (n=26). Os pacientes mantiveram uma dose e uma frequência de administração estável de fosfato de amifampridina durante, pelo menos, 7 dias antes da aleatorização. Neste estudo de quatro dias, os pacientes foram randomizados (1:1) para tomarem fosfato de amifampridina (na dose adequada ao paciente) ou um placebo no Dia 0. Foram obtidas avaliações iniciais no Dia 0. Os parâmetros primários foram alterados de iniciais (CFB) para a escala da Impressão global do paciente (SGI) e Quantitativo de Miastenia Gravis (QMG) no Dia 4. Um parâmetro secundário da eficácia foi a alteração no Dia 4 da escala CGI-I, que foi determinada pelos médicos assistentes. Foi permitido aos pacientes o uso de doses estáveis de inibidores da colinesterase de ação periférica ou corticosteróides. Os pacientes que tivessem usado recentemente terapias imunomoduladoras (por exemplo, azatioprina, micofenolato, ciclosporina), rituximab, imunoglobulina G intravenosa e plasmaférese foram excluídos do estudo. Os pacientes tinham uma média de idades de 55,5 anos (variação: 31 a 75 anos) e 62 % eram do sexo feminino e 38 % do sexo masculino.

Após o período de 4 dias do período de descontinuação em dupla ocultação, os pacientes tratados com fosfato de amifampridina mantiveram a força muscular em comparação com os pacientes tratados com placebo que apresentaram uma deterioração da força muscular. A diferença média observada na variação do QMG Total e SGI da pontuação de base entre os tratamentos foi de -6,54 (95 % CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) e 2,95 (95 % CI: 1,53, 4,38; p=0,0003) respetivamente, ambos estatisticamente significativos a favor do fosfato de amifampridina. Além disso, as pontuações do CGI-I, no Dia 4, conforme determinado pelos médicos, mostraram melhoria significativa nos pacientes que continuaram a tomar fosfato de amifampridina em comparação com o placebo (p = 0,0020).

Quadro 2: Resumo das alterações nos parâmetros primários e secundários da base

Avaliação	**Amifampridina (n=13)**	**Placebo (n=13)**
Pontuações QMG[a]		
Média LS[d]	0,00	6,54
Dif média LS (95 % CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Valor p[d]	0,0004	
Pontuações SGI[b]		
Média LS[d]	-0,64	-3,59
Dif média LS (95 % CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
Valor p[d]	0,0003	
Pontuações CGI-I[c]		
Média (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Valor p[e]	0,0020	

[a] Variação da pontuação total QMG 0 – 39, 13 itens, 0-3 pontos em cada teste. Quanto mais pontos = sintomas piores.
[b] SGI é uma escala de 7 pontos que classifica a impressão global dos efeitos do tratamento em estudo (1=muito insatisfeito a 7=muito satisfeito).
[c] a CGI-I é uma escala de 7 pontos com base nas alterações nos sintomas, comportamento e capacidades funcionais (1=muito melhor a 7=muito pior).
[d] a CFB para a pontuação QMG total foi adaptada de acordo com a resposta, com termos de efeitos fixos para o tratamento e QMG na base.
[e] o valor p baseado no Wilcoxon Rank Sum Test para tratamento das diferenças.

Foi concedida uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais” ao medicamento de referência que contém amifampridina. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre o medicamento de referência devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível e este RCM será atualizado conforme necessário de acordo com o RCM do medicamento de referência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A amifampridina administrada por via oral é rapidamente absorvida nos seres humanos, atingindo-se concentrações plasmáticas máximas entre 0,6 e 1,3 horas (valores médios).

Nos seres humanos, a taxa e o grau de absorção da amifampridina são influenciados pelos alimentos (ver Quadro 3). Houve uma diminuição da C_{max} e da AUC, assim como um aumento do tempo até se atingir as concentrações máximas no plasma quando o fosfato de amifampridina foi administrado com alimentos comparativamente à administração sem alimentos. Foi observado um aumento duas vezes superior no tempo para atingir a C_{max} (T_{max}) na presença de alimentos. De forma semelhante, a C_{max} e a $AUC_{0-\infty}$ foram superiores em jejum em relação a sem ser em jejum. No geral, os alimentos abrandaram e diminuiram a absorção de amifampridina com uma redução da exposição por C_{max} em média de ~44 % e reduziu a exposição por AUC ~20 % com base em rácios de média geométrica (sem jejum para em jejum).

As diferenças da semivida de eliminação terminal plasmática aparente foram de 3 a 4 vezes entre os participantes no estudo sobre o efeito dos alimentos. A biodisponibilidade é de aproximadamente 93 a 100 % com base nas recuperações de amifampridina não metabolizada e de um importante metabolito amifampridina 3-N-acetilada na urina.

Quadro 3: Parâmetros farmacocinéticos da amifampridina em indivíduos sem ser em jejum e em jejum após a administração de uma dose oral única de fosfato de amifampridina

Amifampridina 20 mg	**C_{max} (ng/ml) média (D.P.), intervalo**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) média (D.P.), intervalo**	**T_{max} (h) média (D.P.), intervalo**	**$t_{1/2}$ (h) média (D.P.), intervalo**
Em jejum (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
Sem jejum* (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

* Ingestão de uma refeição estandardizada com alto teor de gordura

Num estudo realizado com voluntários saudáveis, a exposição sistémica da amifampridina foi visivelmente influenciada pela atividade de acetilação metabólica geral das enzimas NAT e do genótipo NAT2. Os genes NAT são altamente polimórficos e resultam em fenótipos com velocidades de atividade de acetilação variável variando entre lentas a rápidas. No estudo com voluntários saudáveis, os acetiladores rápidos foram definidos como tendo um rácio de metabolitos de cafeína > 0,3 e os acetiladores lentos um rácio de metabolitos de cafeína < 0,2. Ocorreu uma exposição significativamente superior à amifampridina em acetiladores lentos em comparação com acetiladores rápidos. As diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos da amifampridina C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ e depuração (clearance) aparente foram observadas entre acetiladores rápidos e acetiladores lentos em todos os níveis de dosagem. Neste estudo, os acetiladores lentos apresentaram mais reações adversas do que os acetiladores rápidos. O perfil de segurança neste estudo é consistente com as reações adversas observadas em doentes a tomar amifampridina.

Quadro 4: Parâmetros farmacocinéticos médios de amifampridina em indivíduos saudáveis após doses orais únicas (5-30 mg) em fenótipos de acetiladores lentos e rápidos

Amifampridina dose (mg)	**5**		**10**		**20**		**30**	
Indivíduos (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenótipo de acetilador	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento
Parâmetros farmacocinéticos médios da amifampridina								
AUC_{0-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C_{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T_{max} (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
$t_{1/2}$ (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

O rácio de acetilador de cafeína médio destes 12 indivíduos que receberam quatro doses crescentes foi de 0,408 e 0,172 para acetiladores rápidos e lentos, respetivamente.

Distribuição

A distribuição da amifampridina foi estudada no rato. Após a administração oral de amifampridina com marcador radioativo [^{14}C], o material radioativo é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal e amplamente distribuído por todo o organismo. Em geral, as concentrações nos tecidos são semelhantes ou superiores às concentrações no plasma, com a maior concentração nos órgãos de excreção (fígado, rim e trato gastrointestinal) e em certos tecidos de função glandular (glândulas lacrimais, salivares, mucosas, pituitária e tiróide).

Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* no ser humano indicam que a amifampridina é metabolizada num único e importante metabolito amifampridina 3-N-acetilada.

Eliminação

No ser humano, 93,2 % a 100 % da amifampridina é excretada na urina no prazo de 24 horas após a dosagem como amifampridina (19 %) e o seu metabolito amifampridina 3-N-acetilada (74,0 % a 81,7 %). A semivida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2,5 horas para a amifampridina e 4 horas para o metabolito amifampridina 3-N-acetilada.

A depuração geral da amifampridina deve-se predominantemente ao metabolismo por N-acetilação e o fenótipo acetilador exerce um efeito maior no metabolismo de um indivíduo e na eliminação da amifampridina do que a eliminação pela função renal (ver Quadro 5).

Compromisso renal

A exposição da amifampridina foi normalmente superior em doentes com compromisso renal do que em doentes com função renal normal; no entanto, o fenótipo NAT2 exerceu um efeito superior na exposição de um indivíduo à amifampridina do que o estado da função renal (ver Quadro 5). A exposição à amifampridina por $AUC_{0-\infty}$ foi até 2 vezes superior em acetiladores lentos e até 3 vezes superior em acetiladores rápidos com compromisso renal grave, em comparação com função renal normal. A exposição por C_{max} foi pouco afetada pelo compromisso renal independentemente do estado de acetilação.

Em contraste, os níveis de exposição do metabolito 3-N-acetil foram afetados em grande medida pelo compromisso renal do que os da amifampridina. A exposição do metabolito 3-N-acetil por $AUC_{0-\infty}$ foi até 6,8 vezes superior em acetiladores lentos e até 4 vezes superior em acetiladores rápidos com compromisso renal grave, em comparação com doentes com função renal normal. A exposição por C_{max} foi apenas ligeiramente afetada pelo compromisso renal independentemente do estado de

acetilação. Embora o metabolito esteja inativo nos canais de potássio, desconhece-se o potencial para efeitos fora do alvo devido a acumulação.

Quadro 5: Parâmetros farmacocinéticos médios da amifampridina em doentes com função renal normal e com compromisso renal após a administração de dose oral única (10mg) em fenótipos de acetiladores lentos e rápidos

Estado renal	Normal		Ligeiro		Moderado		Grave	
Indivíduos (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenótipo NAT2	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento
Parâmetros farmacocinéticos médios da amifampridina								
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
Parâmetros farmacocinéticos médios da amifampridina 3-N-acetilada								
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

Compromisso hepático

Não existem dados sobre a farmacocinética da amifampridina em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.4).

População pediátrica

Não existem dados sobre a farmacocinética da amifampridina em doentes pediátricos (ver secção 4.2).

O efeito da idade sobre a farmacocinética da amifampridina não foi estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos farmacológicos de segurança em ratos, não se observaram efeitos relacionados com o sistema respiratório com doses até 10 mg/kg ou no sistema nervoso central com doses até 40 mg/kg.

Num estudo de toxicidade de doses repetidas em ratos e cães, observaram-se efeitos sobre o sistema nervoso central ou periférico, aumento do peso do fígado e dos rins e efeitos cardíacos (bloqueio auriculo-ventricular de segundo grau). Não foi possível determinar margens de segurança para a exposição humana nos estudos em animais, devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

Num estudo de dieta carcinogénica de 2 anos, a amifampridina causou um aumento pequeno mas estatisticamente significante na incidência de Schwannomas em ambos os sexos e de carcinomas do endométrio em fêmeas. A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

A amifampridina não revelou genotoxicidade numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

Foram realizados estudos em animais que avaliavam a toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em ratos e coelhos em doses até 75 mg/kg/dia. A amifampridina não revelou reações adversas na fertilidade masculina ou feminina em ratos com doses até 75 mg/kg/dia e não foi observado qualquer efeito sobre o desenvolvimento pós-natal nem na fertilidade na descendência de animais tratados. Num

estudo de reprodução perinatal/pós-natal em ratos do sexo feminino grávidos tratados com amifampridina, foi observado um aumento relacionado com a dose nas mães com filhos nados-mortos (16,7 %-20 %) a 22,5 mg/kg/dia e 75 mg/kg/dia (1,1 e 2,7 vezes a dose diária de 80 mg em humanos com base no C_{max}). No entanto, num estudo semelhante em coelhos do sexo feminino grávidos, não houve efeito sobre a a viabilidade embriofetal quando avaliado antes do nascimento em doses de até 57 mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de cálcio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 x 1 comprimido em blisters de dose única perfurados em alumínio-PVC/PVDC.

Embalagens de 90 x 1 comprimidos, 100 x 1 comprimidos e 120 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS atualizados encontram-se estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107ºC da Diretiva 2001/83/EC e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amifampridina SERB 10 mg comprimidos
amifampridina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém fosfato de amifampridina equivalente a 10 mg de amifampridina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 x 1 comprimido
100 x 1 comprimido
120 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem blister de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Amifampridina SERB

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que inclui o identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

Embalagens blister termoformadas perfuradas de dose unitária

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amifampridina SERB 10 mg Comprimidos
amifampridina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERB S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Amifampridina SERB 10 mg Comprimidos
amifampridina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Amifampridina SERB e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Amifampridina SERB
3. Como tomar Amifampridina SERB
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Amifampridina SERB
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1 O que é Amifampridina SERB e para que é utilizado

Amifampridine SERB contém a substância ativa amifampridina.

Amifampridina SERB é utilizado para tratar os sintomas de uma doença que afeta os nervos e os músculos chamada síndrome miasténica de Lambert-Eaton ou LEMS, em adultos. Esta doença afeta a transmissão dos impulsos dos nervos para os músculos, resultando em fraqueza muscular. Pode estar associada a determinados tipos de tumor (forma paraneoplásica da LEMS) ou ocorrer na ausência destes tumores (forma não paraneoplásica da LEMS).

Nas pessoas que sofrem desta doença, uma substância química chamada acetilcolina, que transmite os impulsos nervosos aos músculos, não é libertada normalmente e o músculo não recebe alguns ou a totalidade dos sinais nervosos.

Amifampridina SERB funciona aumentando a libertação da acetilcolina e ajuda os músculos a receber os sinais nervosos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Amifampridina SERB

Não tome Amifampridina SERB
Se tem alergia à amifampridina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
Se tem asma não controlada,
Se é epilético,
Juntamente com medicamentos que podem alterar a atividade elétrica do coração (prolongamento do intervalo QT – detetável no eletrocardiograma), tais como:
Sultroprida (um medicamento receitado para tratar determinadas perturbações do comportamento em adultos),
Medicamentos antiarrítmicos (p. ex., disopiramida)
Medicamentos para tratar problemas digestivos (p. ex., cisaprida, domperidona)

Medicamentos para tratar infeções - antibióticos (p. ex., rifampicina) e antifúngicos (p. ex., cetoconazol)
Juntamente com medicamentos com uma dose terapêutica próxima da dose máxima segura
Se nasceu com problemas cardíacos (síndromes de QT congénitas)

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Amifampridina SERB.

Informe o seu médico se tiver:
Asma
Antecedentes de crises epiléticas (convulsões)
Problemas nos rins
Problemas no fígado

O seu médico irá monitorizar cuidadosamente a forma como Amifampridina SERB funciona consigo e poderá ter de alterar a dose dos medicamentos que está a tomar. O seu médico irá também monitorizar o seu coração, no início do tratamento e também todos os anos seguintes.

Se sofre de LEMS mas não tem cancro, o seu médico irá realizar uma avaliação cuidadosa do risco potencial de contrair cancro com Amifampridina SERB antes do início do tratamento.

Informe todos os médicos que consultar de que está a utilizar Amifampridina SERB.

Interrompa o tratamento e consulte imediatamente o médico em caso de:
Crises epiléticas (convulsões)
Asma.

Outros medicamentos e Amifampridina SERB
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interagir com Amifampridina SERB quando tomados juntos. Os seguintes medicamentos não podem ser combinados com Amifampridina SERB:
Medicamentos que podem alterar a atividade elétrica do coração (prolongamento do intervalo QT detetável no eletrocardiograma), p. ex., sultoprida, disopiramida, cisaprida, domperidona, rifampicina e cetoconazol (ver “Não tome Amifampridina SERB”)

É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar ou planear começar a tomar um dos seguintes medicamentos:
Medicamentos para a malária (p. ex. halofantrina e mefloquina)
Tramadol (um analgésico)
Antidepressivos – antidepressivos tricíclicos (p. ex. clomipramina, amoxapina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (p. ex. citalopram, dapoxetina) e antidepressivos atípicos (p. ex. bupropiom)
Medicamentos para problemas mentais (p. ex. haloperidol, carbamazepina, cloropromazina, clozapina)
Medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson – anticolinérgicos (p. ex. tri-hexifenidilo, mesilato), inibidores da MAO-B (p. ex. selegilina, *deprenyl*), inibidores da COMT (p. ex. entacapona)
Medicamentos utilizados no tratamento de alergias – anti-histamínicos (p. ex. terfenadina, astemizol, cimetidina)
Medicamentos utilizados no relaxamento muscular – (p. ex. mivacúrio, pipercúrio, suxametónio)
Sedativos (p. ex. barbitúricos).

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Amifampridina SERB não deve ser utilizado se estiver grávida. Deverá usar um método contracetivo eficaz durante todo o tratamento. Se descobrir que está grávida durante o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Desconhece-se se Amifampridina SERB é excretado no leite humano. Você e o seu médico devem debater os riscos e benefícios de continuar a tomar Amifampridina SERB durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Este medicamento pode causar sonolência, tonturas, crises epiléticas (convulsões) e visão turva, que podem afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas caso tenha estes efeitos indesejáveis.

3. Como tomar Amifampridina SERB

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose que deve tomar é estabelecida pelo seu médico, com base na intensidade dos seus sintomas e determinados fatores genéticos. Essa dose é adequada apenas para si.

A dose inicial é de 5 mg de amifampridina (meio comprimido) três vezes por dia (i.e. 15 mg por dia). O seu médico poderá aumentar esta dose lentamente, primeiro para 5 mg (meio comprimido) quatro vezes por dia (i.e. 20 mg por dia). De seguida, o seu médico poderá continuar a aumentar a sua dose diária total, adicionando 5 mg (meio comprimido) por dia, a cada 4 ou 5 dias.

A dose máxima recomendada é de 60 mg por dia (i.e. um total de seis comprimidos a serem tomados a intervalos durante o dia). Doses diárias totais acima dos 20 mg devem ser divididas em duas a quatro doses individuais. Nenhuma dose individual deve exceder os 20 mg (dois comprimidos).

Os comprimidos apresentam uma ranhura que permite dividi-los em duas metades. Os comprimidos devem ser engolidos com água e devem ser tomados em conjunto com alimentos.

Doentes com problemas no fígado/rins:
Amifampridina SERB deve ser utilizado com precaução em doentes com problemas nos rins ou no fígado. A dose inicial de 5 mg (meio comprimido) de Amifampridina SERB por dia é recomendada em doentes com problemas moderados ou graves nos rins ou no fígado. No caso de doentes com problemas ligeiros nos rins ou no fígado, é recomendada uma dose inicial de 10 mg (5 mg duas vezes por dia) de Amifampridina SERB por dia. Nestes doentes, a dose de Amifampridina SERB deve ser aumentada mais lentamente que nos doentes sem problemas no fígado ou nos rins, com incrementos da dose de 5 mg a cada 7 dias. Caso ocorram quaisquer efeitos indesejáveis, consulte o seu médico pois poderá ser necessário interromper o aumento da dose.

Se tomar mais Amifampridina SERB do que deveria
Se tomar mais Amifampridina SERB do que deveria, poderá ter vómitos e dor tipo moinha no estômago. Caso sinta quaisquer destes sintomas, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Amifampridina SERB
Caso se tenha esquecido de tomar Amifampridina SERB, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar, mas continue a tomar o tratamento tal como prescrito pelo seu médico.

Se parar de tomar Amifampridina SERB
Caso o tratamento seja interrompido, poderá sentir sintomas como cansaço, reflexos lentos e prisão de ventre. Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Interrompa o tratamento e consulte imediatamente o médico em caso de:
Crises epiléticas (convulsões)
Asma.

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas:
Formigueiro e dormência em torno da boca e das extremidades (tal como pés e mãos)
Redução do sentido do tato ou da sensação
Náuseas
Tonturas
Aumento da transpiração, suores frios

Efeitos indesejáveis frequentes que podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:
Dores de estômago
Mãos e pés frios

Outros efeitos indesejáveis são:
A intensidade e a incidência da maioria dos efeitos indesejáveis dependem da dose que estiver a tomar. Os efeitos indesejáveis seguintes também foram comunicados (as frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis):
Síndrome de Raynaud (perturbação da circulação sanguínea que afeta os dedos das mãos e dos pés)
Diarreia
Crises epiléticas (convulsões)
Tosse, muco excessivo ou viscoso nas vias respiratórias, ataque de asma em doentes asmáticos ou doentes com antecedentes asmáticos
Visão turva
Perturbações do ritmo cardíaco, batimentos cardíacos acelerados ou irregulares palpitações
Fraqueza, cansaço, dores de cabeça
Ansiedade, perturbações do sono, sonolência
Coreia (perturbação dos movimentos), mioclonia (espasmos ou contrações musculares)
Aumento de certas enzimas hepáticas (transaminases) observado em análises ao sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Amifampridina SERB

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blíster após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Amifampridina SERB
A substância ativa é a amifampridina. Cada comprimido contém fosfato de amifampridina equivalente a 10 mg de amifampridina.
Os outros componentes são celulose microcristalina, sílica coloidal anidra e estearato de cálcio.

Qual o aspeto de Amifampridina SERB e conteúdo da embalagem
Comprimido branco, redondo, achatado numa face e com uma ranhura na outra face.
O comprimido pode ser dividido em doses iguais.
10 x1 comprimido em blísteres de dose única perfurados em alumínio-PVC/PVDC.
Embalagens de 90 x 1 comprimido, 100 x 1 comprimido e 120 x 1 comprimido .
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricantes
EXCELLA GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Alemanha

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Bélgica

Este folheto foi revisto pela última vez em

Amifampridina SERB contém a mesma substância ativa e funciona da mesma forma que um medicamento de referência já autorizado na UE. Foi concedida uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais” ao medicamento de referência para Amifampridina SERB. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre o medicamento de referência devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos qualquer nova informação sobre o medicamento de referência e quaisquer atualizações para o medicamento de referência serão também incluídas, conforme apropriado, na informação para Amifampridina SERB, como por exemplo, neste folheto.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.