

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amifampridine SERB 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje amifampridín fosfát, čo zodpovedá 10 mg amifampridínu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela okrúhla tableta s veľkosťou približne 10 mm, plochá na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba Lambertovho-Eatonovho myastenického syndrómu (LEMS) dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou tohto ochorenia.

Dávkovanie

Liek Amifampridine SERB sa má podávať v rozdelených dávkach tri až štyrikrát denne. Odporúčaná úvodná dávka je 15 mg amifampridínu denne, ktorá sa každých 4 – 5 dní môže zvýšiť o 5 mg až do dosiahnutia maximálnej dávky 60 mg denne. Jednotlivé dávky nesmú prekročiť 20 mg.

Tablety sa majú užívať s jedlom. Pozri časť 5.2 s ďalšími informáciami o biodostupnosti amifampridínu v sýtom stave a nalačno.

Ak je liečba prerušená, môžu sa u pacientov vyskytnúť príznaky LEMS.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Liek Amifampridine SERB sa má u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene používať obozretne. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka amifampridínu 5 mg (polovica tablety) jedenkrát denne. Pre pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka amifampridínu 10 mg denne (5 mg dvakrát denne). Dávky u týchto pacientov sa majú titrovať pomalšie ako u pacientov bez poruchy funkcie obličiek alebo pečene, u ktorých sa dávky zvyšujú o 5 mg každých 7 dní. Ak sa prejaví akýkoľvek nežiaduci účinok, stúpajúca titrácia dávky sa má prerušiť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Amifampridine SERB u detí vo veku 0 až 17 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
epilepsia;
nekontrolovaná astma;
súbežné používanie sultopridu (pozri časti 4.5 a 5.1);
súbežné používanie liekov s úzkym terapeutickým oknom (pozri časť 4.5);
súbežné používanie liekov so známym potenciálom spôsobovať predĺženie intervalu QTc;
u pacientov s kongenitálnym syndrómom dlhého intervalu QT (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek a pečene

Farmakokinetické vlastnosti amifampridínu sa vyhodnocovali v štúdií fázy 1 s jednorazovou dávkou u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne štúdie. Vzhľadom na riziko značne zvýšenej expozície lieku sa pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene musia pozorne sledovať. Dávka amifampridínu sa má titrovať pomalšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene ako u pacientov s normálnou funkciou týchto orgánov. Stúpajúca titrácia dávky sa má prerušiť, keď sa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok (pozri časť 4.2).

Záchvaty

Expozícia amifampridínu je spojená so zvýšeným rizikom epileptických záchvatov. Riziko záchvatov závisí od dávky a je zvýšené u pacientov s rizikovými faktormi, ktoré znižujú epileptický prah, vrátane používania lieku v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že znižujú epileptický prah (pozri časť 4.5). V prípade záchvatu treba liečbu prerušiť.

Riziko karcinogenity

Počas 2-ročnej štúdie karcinogenity prostredníctvom diéty boli pozorované benígne a malígne schwannómy u potkanov liečených amifampridínom (pozri časť 5.3). V štandardných skupinách testov *in vitro* a *in vivo* sa amifampridín sa neprejavil ako genotoxický. Korelácia medzi použitím amifampridínu a vývinom tumorov u ľudí v súčasnosti nie je známa.

Schwannómy sú väčšinou benígne a asymptomatické. Môžu sa vyskytovať na mnohých miestach, a preto sa môže meniť aj ich klinický obraz. Diagnózu schwannómu treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa prejavujú symptómy, ako je zhrtená masa bolestivá na pohmat alebo symptómy podobné kompresívnej neuropatii. Schwannómy zvyčajne rastú pomaly a môžu existovať niekoľko mesiacov až niekoľko rokov bez toho, že by sa symptomaticky prejavili. U každého pacienta, u ktorého sa vyskytne schwannóm, sa má prehodnotiť prínos pokračujúcej liečby amifampridínom.

Amifampridín sa má používať opatrne u pacientov so zvýšeným rizikom výskytu schwannómov, ako u pacientov s anamnézou takých nádorov, neurofibromatózy 2. typu alebo schwannomatózy.

Účinky na srdce

Na začiatku liečby a potom raz za rok je indikované klinické a elektrokardiografické (EKG) sledovanie. V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich srdcové arytmie sa má ihneď vykonať EKG.

Súbežné ochorenia

Pacientov treba upozorniť, že o užívaní tohto lieku musia informovať každého lekára, s ktorým sa radia, pretože možno bude potrebné pozorne sledovať súbežné ochorenie, najmä astmu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Lieky, ktoré sa vylučujú prostredníctvom metabolizmu alebo aktívnej sekrécie

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch amifampridínu na metabolizmus alebo aktívnu sekréciu iných liekov. Špeciálnu pozornosť je preto potrebné venovať pacientom podstupujúcim súbežnú liečbu pomocou liekov, ktoré sa vylučujú prostredníctvom metabolizmu alebo aktívnej sekrécie. Ak je to možné, odporúča sa sledovanie. V prípade potreby sa upraví dávka súbežne podávaného lieku. Súbežné používanie liekov s úzkym terapeutickým oknom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Látky, ktoré sú silnými inhibítormi enzýmov metabolizujúcich lieky (pozri časť 5.2)

Silné inhibítory enzýmu cytochrom P450 (CYP450), napríklad cimetidín a ketokonazol, pravdepodobne nemôžu inhibovať metabolizmus amifampridínu ľudskými N-acetyl-transferázovými (NAT) enzýmami, čo vedie k zvýšenej expozícii amifampridínu. Výsledky zo štúdie *in vitro* inhibície CYP450 ukazujú, že je nepravdepodobné, že amifampridín zohráva úlohu v klinických medziliekových interakciách na báze metabolizmu súvisiacich s inhibíciou CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 metabolizmu súbežne podávaných liečiv. Bez ohľadu na to, ak sa začne liečba silným inhibítormi enzýmov alebo renálnym transportérom, pacientov je potrebné pozorne sledovať na nežiaduce účinky. Keď sa liečba silným inhibítormi preruší, u pacientov sa má sledovať účinnosť, pretože možno bude potrebné zvýšiť dávku amifampridínu.

Látky, ktoré sú silnými induktormi enzýmov metabolizujúcich lieky (pozri časť 5.2)

Výsledky zo štúdií *in vitro* naznačujú, že existuje nízky potenciál pre medziliekové interakcie vzhľadom na enzýmovú indukciu enzýmov CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 amifampridínom.

Farmakodynamické interakcie

V súvislosti s farmakodynamickými vlastnosťami amifampridínu je kontraindikované súbežné používanie lieku so sultopridom alebo inými liečivami, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QT (napr. dizopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicín a ketokonazol), pretože táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej tachykardie, najmä tzv. *torsade de pointes* (pozri časti 4.3 a 5.1).

Kombinácie vyžadujúce opatrenia pri používaní

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú epileptický prah

Súbežné používanie amifampridínu a látok, o ktorých je známe, že znižujú epileptický prah, môže viesť k zvýšenému riziku záchvatov. Vzhľadom na závažnosť súvisiacich rizík je potrebné dôkladne zvážiť rozhodnutie súbežne podávať prokonvulzívum alebo látky znižujúce epileptický prah. K týmto látkam patrí väčšina antidepresív (tricyklické antidepresíva, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), neuroleptiká (fenotiazíny a butyrofenóny), meflochín, bupropion a tramadol (pozri časti 4.4 a 5.1).

Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť

Lieky s atropínovým účinkom

Súbežné používanie amifampridínu s liekmi, ktoré majú atropínový účinok, môže znížiť účinok obidvoch účinných látok a má sa to zvážiť. Lieky s atropínovým účinkom zahŕňajú tricyklické antidepresíva, väčšinu H1 atropínových antihistaminík, anticholinergické lieky, lieky proti Parkinsonovej chorobe, atropínové antispasmodiká, dizopyramid, fenotiazínové neuroleptiká a klopapín.

Lieky s cholinergickým účinkom

Súbežné používanie amifampridínu a liekov s cholinergickým účinkom (napr. priame alebo nepriame inhibitory cholinesterázy) môže viesť k zvýšenému účinku oboch liekov a má sa zvážiť.

Nedepolarizujúce svalové relaxanciá

Súbežné používanie amifampridínu a liekov s nedepolarizujúcim účinkom na uvoľnenie svalov (napr. mivakurium, piperkurium) môže viesť k zníženému účinku oboch liekov a má sa zvážiť.

Depolarizujúce svalové relaxanciá

Súbežné používanie amifampridínu a liekov s depolarizujúcim účinkom na uvoľnenie svalov (napr. suxametonium) môže viesť k zníženému účinku oboch liekov a má sa zvážiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amifampridin sa nemá užívať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby amifampridinom. Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku amifampridínu. Amifampridín nepreukázal žiadny účinok na embryofetálnu životaschopnosť a vývoj u králikov; avšak u potkanov bolo pozorované zvýšenie počtu matiek rodiacich mŕtve potomstvo (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa amifampridín vylučuje do ľudského materského mlieka. Dostupné údaje reprodukcie zvierat preukázali prítomnosť amifampridínu v mlieku dojčiacich matiek. Hodnotenie dojčenia neonatálnych zvierat nepreukázalo žiadne údaje o nežiaducich reakciách, keď sú vystavené amifampridínu prostredníctvom materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Amifampridine SERB sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii sú predklinické údaje o bezpečnosti týkajúce sa účinkov amifampridínu na reprodukčné funkcie. Nebolo pozorované žiadne zhoršenie fertility v predklinických štúdiách s amifampridinom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V dôsledku nežiaducich účinkov, ako je napríklad ospalosť, závraty, kŕče a neostre videnie, amifampridín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám patria parestézie (napríklad periférna a peribukálna parestézia) a gastrointestinálne poruchy (napríklad epigastralgia, hnačka, nauzea a bolesť brucha). Intenzita a výskyt väčšiny nežiaducich reakcií závisí od dávky.

V tabuľke č.1 sú uvedené hlásené nežiaduce reakcie spojené s podávaním amifampridínu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme

(z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Frekvencie boli odhadované na základe klinickej štúdie pre hodnotenie účinkov amifampridínu na srdcovú repolarizáciu pri jedinej dávke 30 mg alebo 60 mg u zdravých dobrovoľníkov.

Tabuľka č. 1: Nežiaduce reakcie hlásené pri amifampridíne

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvencia
Psychické poruchy	poruchy spánku, úzkosť	neznáme
Poruchy nervového systému	kŕče, chorea, myoklónia, ospalosť, slabosť, únava, bolesť hlavy	neznáme
	závraty ¹ , hypotenzia ¹ , parestézia ¹	veľmi časté
Poruchy oka	neostré videnie	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	poruchy srdcového rytmu, palpitácie	neznáme
Poruchy ciev	Raynaudov syndróm	neznáme
	studené končatiny ¹	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchiálna hypersekrécia, astmatický záchvat v prípade astmatických pacientov alebo pacientov s astmou v anamnéze, kašeľ	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hypotenzia v ústach ¹ , parestézia v ústach ¹ , periférne a peribukálne parestézie, nauzea ¹	veľmi časté
	bolesť brucha	časté
	hnačka, epigastralgia (bolesti v nadbruší)	neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (transamináz)	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	hyperhidróza ¹ , studený pot ¹	veľmi časté

¹ Nežiaduce reakcie hlásené v klinickej štúdii na hodnotenie účinkov amifampridínu na srdcovú repolarizáciu pri jednej 30 mg alebo 60 mg dávke u zdravých dobrovoľníkov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním je málo skúseností. Prejavy akútneho predávkovania zahŕňajú vracanie a bolesť brucha. V prípade predávkovania musí pacient prerušiť liečbu. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Podľa klinickej indikácie sa má poskytnúť podporná starostlivosť, vrátane pozorného sledovania vitálnych funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné lieky na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX05.

Mechanizmus účinku

Amifampridín blokuje draslíkové kanály závislé od napätia, a tým predlžuje depolarizáciu presynaptickej bunkovej membrány. Predĺženie akčného potenciálu uľahčuje transport vápnika do nervového zakončenia. Výsledné zvýšenie vnútrobunkových koncentrácií vápnika uľahčuje exocytózu vezikúl obsahujúcich acetylcholín, čo zasa uľahčuje neuromuskulárny prenos.

Tým sa zvyšuje svalová sila a amplitúdy zloženého akčného potenciálu svalu (CMAP) v kľude s celkovým posudzovaným priemerným rozdielom 1,69 mV (95 % IS; 0,60 až 2,77).

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický profil amifampridínu sa skúmal pre veľké množstvo dávok. V jednej perspektívnej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii zahŕňajúcej 26 pacientov s Lambertovým-Eatonovým myastenickým syndrómom sa nahlásila klinická účinnosť amifampridínu pri štandardnej odporúčanej maximálnej dávke 60 mg/deň (Sanders a kol. 2000). V ďalších dvoch štúdiách zahŕňajúcich celkovo 57 pacientov s LEMS sa hlásili údaje o vyšších dávkach amifampridínu. McEvoy a kol. (1989) hlásili údaje z krátkodobej štúdie zahŕňajúcej 12 pacientov s LEMS, z ktorých vyplynulo, že podávanie amifampridínu v dávkach do 100 mg/deň počas 3 dní je účinné pri liečbe autonómnych a motorických symptómov LEMS. Sanders a kol. (1998) prezentovali údaje o účinnosti a bezpečnosti amifampridínovej liečby v dávkach do 100 mg/deň u 45 pacientov s LEMS, ktorí boli liečení priemerne 31 mesiacov. Vyššie dávky, maximálne do 80 mg/deň, môžu byť preto za mimoriadnych okolností prínosom, keď sa náležite sleduje bezpečnosť. Pri titrácii dávky zo 60 mg/deň na 80 mg/deň sa odporúča postupné zvyšovanie o 5 mg každých 7 dní. Stúpajúca titrácia dávky sa má prerušiť, keď sa objaví akákoľvek nežiaduca reakcia alebo abnormalita na EKG.

Účinok jednorazovej dávky amifampridín fosfátu 30 mg alebo 60 mg sa použil na zhodnotenie vzťahu farmakokinetiky a QTc koncentrácie lieku pri expozícii srdcovej repolarizácie u zdravých dobrovoľníkov. Toto hodnotenie sa uskutočnilo v 1. fáze dvojito zaslepenej, randomizovanej, skríženej štúdie zameranej na definovanie účinkov amifampridín fosfátu na EKG v týchto dávkach v porovnaní s placebom a moxifloxacinom (pozitívna kontrola) u zdravých mužov a žien, u ktorých dochádza k pomalej acetylácii (n = 52). Amifampridín fosfát nemal žiaden vplyv na srdcovú frekvenciu, atrioventrikulárne vedenie, ani na srdcovú depolarizáciu na základe meraní srdcovej frekvencie, dĺžky intervalu PR a QRS. Po podaní amifampridín fosfátu nedošlo u žiadneho účastníka k novým klinicky relevantným morfológickým zmenám na EKG. Na základe hodnotenia pomocou intervalu QTc nebol pozorovaný žiadny vplyv amifampridín fosfátu na srdcovú repolarizáciu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti amifampridín fosfátu sa u pacientov s LEMS vykonala dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s randomizovaným vysadením lieku u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších (n = 26). Pacienti sa pred randomizáciou udržiavali stabilnou dávkou v nemennej frekvencii podávania minimálne 7 dní. V tejto štvordňovej štúdii boli pacienti randomizovaní (1:1), pričom sa pacientom počas Dňa 0 podal amifampridín fosfát (v optimálnej dávke pre pacienta) alebo placebo. Východiskové hodnoty sa získali v Deň 0. Primárnymi koncovými výsledkami boli zmeny vzhľadom na východiskovú hodnotu (Change from baseline – CFB) v skóre celkového účinku na pacienta (Patient Global Impression – SGI) a Kvantitatívne stanovenie Mysténia gravis (Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)) v Deň 4. Sekundárnym koncovým výsledkom účinnosti bola zmena vzhľadom na východiskovú hodnotu v Deň 4 v rámci CGI-I skóre, určená ošetrovateľmi. Pacienti mohli užívať stabilnú dávku periférne účinkujúcich inhibítorov cholinesterázy alebo kortikosteroidov. Pacienti, ktorí sa nedávno podrobili imunomodulačnej terapii (napr. podávaniu azatioprínu, mykofenolátu, cyklosporínu), ktorí dostávali rituximab, imunoglobulín G intravenózne alebo ktorí sa podrobili plazmaferéze, boli zo štúdie vylúčení. Priemerný vek pacientov bol 55,5 roka (rozsah: 31 až 75 rokov), pričom 62 % z nich boli ženy a 38 % muži.

Po 4 dňoch dvojito zaslepeného obdobia vysadenia si pacienti liečení amifampridín fosfátom udržali svalovú silu, u pacientov, ktorým sa podávalo placebo, došlo k zhoršeniu svalovej sily. Pozorované

priemerné rozdiely zmeny celkovej hodnoty QMG a SGI vzhľadom na východiskovú hodnotu pri rôznych postupoch liečby bol -6,54 (95 % CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) a 2,95 (95 % CI: 1,53, 4,38; p=0,0003), obe štatisticky významné v prospech amifampridín fosfátu. Okrem toho, lekármi určené skóre CGI-I v Deň 4 ukázalo výrazné zlepšenie u pacientov, u ktorých pokračovalo podávanie amifampridín fosfátu, oproti pacientom, ktorým sa podávalo placebo (p=0,0020).

Tabuľka 2: Súhrn zmien v rámci primárnych a sekundárnych výsledných účinností vzhľadom na východiskové hodnoty

Hodnotenie	Amifampridín (n=13)	Placebo (n=13)
Skóre QMG ^a		
Priemer metódy najm. štvorcov ^d	0,00	6,54
Rozdiel Priemeru metódy najm. štvorcov (95 % CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-hodnota ^d	0,0004	
SGI Skóre ^b		
Priemer metódy najm. štvorcov ^d	-0,64	-3,59
Rozdiel Priemeru metódy najm. štvorcov (95 % CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-hodnota ^d	0,0003	
CGI-I Skóre ^c		
Priemer (štand. odchýlka)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-hodnota ^e	0,0020	

^a Rozsah skóre celkovej hodnoty QMG 0 – 39, 13 položiek, 0 – 3 body na celý test. Čím viac bodov = horšie príznaky.

^b SGI je 7-bodová stupnica, prostredníctvom ktorej sa hodnotí celkový dojem účinkov ošetrovania počas štúdie (1=veľmi zlé až 7=mierne).

^c CGI-I je 7-bodová stupnica založená na zmenách symptómov, správania a funkčných schopností (1=veľmi výrazné zlepšenie až 7=veľmi výrazné zhoršenie).

^d CFB pre celkové QMG skóre bolo modelované ako odozva s termínmi pevne určených účinkov ošetrovania a QMG pri východiskovej hodnote.

^e p-hodnota založená na Wilcoxonovom teste rozsahu pre rozdiely ošetrovania.

Referenčný liek obsahujúci amifampridín bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o referenčnom lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať v súlade so súhrnom charakteristických vlastností referenčného lieku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálne podávaný amifampridín sa u ľudí rýchlo absorbuje a dosahuje maximálne koncentrácie v plazme za 0,6 až 1,3 hodiny (stredné hodnoty).

U ľudí sú rýchlosť a rozsah absorpcie amifampridínu ovplyvnené potravou (pozri tabuľku 3). Došlo k zníženiu C_{max} a AUC a k predĺženiu času do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií, keď bol amifampridín fosfát podávaný so stravou v porovnaní s podávaním bez stravy. Pri podávaní so stravou sa pozorovalo 2-násobné predĺženie času do dosiahnutia C_{max} (T_{max}). Podobne boli hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ vyššie v stave nalačno v porovnaní so sýtim stavom. Celkovo strava spomaľovala a znižovala absorpciu amifampridínu znížením C_{max} priemerne o ~44% a znižovala expozíciu AUC o ~20% na základe geometrického priemeru (nalačno v pomere k sýtemu stavu).

Zjavné rozdiely medzi plazmatickým polčasom konečnej eliminácie boli 3-4-násobné medzi subjektmi v štúdiu účinkov stravy. Biodostupnosť je približne 93-100% na základe izolovaní nemetabolizovaného amifampridínu a hlavného 3-N-acetylovaného metabolitu amifampridínu v moči.

Tabuľka č. 3: PK parametre pre amifampridín u sýtych a nalačno subjektov po podaní jednej perorálnej dávky amifampridín fosfátu

Amifampridín 20 mg	C_{max} (ng/ml) stredný (S.D.), rozsah	AUC_{0-∞} (ng·h/ml) stredný (S.D.), rozsah	T_{max} (h) stredný (S.D.), rozsah	t_{1/2} (h) stredný (S.D.), rozsah
Nalačno (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
Sýty* (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

* Po požití štandardizovaného jedla s vysokým obsahom tuku

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi bola systémová expozícia amifampridínu značne ovplyvnená celkovou metabolickou acetylačnou aktivitou NAT enzýmov a NAT2 genotypom. NAT gény sú vysoko polymorfne a vedú k fenotypom s rozdielnou rýchlosťou acetylačnej aktivity, od pomalej po rýchlu. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi boli osoby s rýchlou acetylačnou aktivitou definované ako osoby s metabolickou rýchlosťou kofeínu > 0,3 a s pomalou acetylačnou aktivitou ako osoby s metabolickou rýchlosťou kofeínu < 0,2. V skupine osôb s pomalou acetylačnou aktivitou bola expozícia amifampridínu výrazne vyššia ako u osôb s rýchlou acetylačnou aktivitou. Štatisticky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch amifampridínu C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} a zdanlivého klírens sa pozorovali medzi osobami s rýchlou a pomalou acetylačnou aktivitou pri všetkých dávkach. V rámci tejto štúdie vykázali osoby s pomalou acetylačnou aktivitou viac nežiaducich reakcií ako osoby s rýchlou acetylačnou aktivitou. Bezpečnostný profil v rámci tejto štúdie sa zhoduje s nežiaducimi reakciami pozorovanými u pacientov užívajúcich amifampridín.

Tabuľka č. 4: Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov amifampridínu u zdravých osôb po podaní jednej perorálnej dávky (5-30mg) osobám s pomalým a rýchlym acetylačným fenotypom

Amifampridín dávka (mg)	5		10		20		30	
Počet osôb (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylačný fenotyp	rýchly	pomalý	rýchly	pomalý	rýchly	pomalý	rýchly	pomalý
Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov amifampridínu								
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (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} (hod)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (hod)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Priemerná acetylačná rýchlosť kofeínu u týchto 12 osôb užívajúcich štyri vzrastajúce dávky bola 0,408 u osôb s rýchlou acetylačnou aktivitou a 0,172 u osôb s pomalou acetylačnou aktivitou

Distribúcia

Distribúcia amifampridínu sa študovala na potkanoch. Po perorálnom podaní rádioizotopom označeného [¹⁴C] amifampridínu sa rádioaktívny materiál rýchle absorboval z gastrointestinálneho traktu a široko sa distribuoval v celom tele. Koncentrácie v tkanivách sú všeobecne podobné alebo vyššie ako koncentrácie v plazme s najvyššou koncentráciou vo vylučovacích orgánoch (pečeň, obličky a gastrointestinálny trakt) a v niektorých tkanivách s glandulárnou funkciou (slinná, slinná, hlienová, podmozgová a štítna žľaza).

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* a *in vivo* u ľudí ukazujú, že amifampridín sa metabolizuje na jediný hlavný 3-N-acetylovaný metabolit amifampridínu.

Eliminácia

U ľudí sa 93,2 % až 100 % amifampridínu vylučuje do moču do 24 hodín po podaní amifampridínu (19 %) a 3-N-acetylovaný metabolit amifampridínu (74,0 % až 81,7 %). Plazmatický polčas eliminácie je približne 2,5 hodiny u amifampridínu a 4 hodiny u 3-N-acetylovaného metabolitu amifampridínu.

Celkový klírens amifampridínu je sprostredkovaný hlavne metabolizmom N-acetylácie a acetylačný fenotyp má vyšší vplyv na metabolizmus a elimináciu amifampridínu u jednotlivcov, ako eliminácia obličkami (pozri tabuľku 5).

Porucha funkcie obličiek

Expozícia amifampridínu bola vo všeobecnosti vyššia u osôb s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek, avšak fenotyp NAT2 mal väčší vplyv na expozíciu amifampridínu u jednotlivcov, než ich stav funkcie obličiek (pozri tabuľku 5). Expozícia amifampridínu podľa $AUC_{0-\infty}$ bola až 2-násobne vyššia u osôb so spomalenou acetyláciou a až 3-násobne vyššia u osôb s rýchlou acetyláciou s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Expozícia podľa C_{max} bola len okrajovo ovplyvnená poruchou funkcie obličiek nezávisle od acetylačného stavu.

Oproti tomu boli úrovne expozície 3-N-acetylovanému metabolitu ovplyvnené vo vyššej miere poruchou funkcie obličiek v porovnaní s amifampridínom. Expozícia 3-N-acetylovanému metabolitu podľa $AUC_{0-\infty}$ bola až 6,8-násobne vyššia u osôb so spomalenou acetyláciou a až 4-násobne vyššia u osôb s rýchlou acetyláciou s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Expozícia podľa C_{max} bola len okrajovo ovplyvnená poruchou funkcie obličiek nezávisle od acetylačného stavu. Aj keď metabolit nie je aktívny na draslíkových kanáloch, možné mimocieľové účinky spôsobené akumuláciou nie sú známe.

Tabuľka č. 5: Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov amifampridínu po podaní jednej perorálnej dávky (10 mg) osobám s pomalým a rýchlym acetylačným fenotypom s normálnou funkciou a s poruchou funkcie obličiek

Stav funkcie obličiek	Normálna funkcia		Ľahká porucha		Stredne ťažká porucha		Ťažká porucha	
Osoby (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotyp NAT2	Rýchly	Pomalý	Rýchly	Pomalý	Rýchly	Pomalý	Rýchly	Pomalý
Priemerné farmakokinetické parametre amifampridínu								
$AUC_{0-\infty}$ (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
Priemerné farmakokinetické parametre 3-N-acetyl amifampridínu								
$AUC_{0-\infty}$ (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

Porucha funkcie pečene

O farmakokinetike amifampridínu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

O farmakokinetike amifampridínu u pediatrických pacientov nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 4.2).

Vplyv veku na farmakokinetiku amifampridínu sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti na potkanoch sa pri dávke do 10 mg/kg nepozorovali žiadne účinky súvisiace s dýchacím systémom a pri dávke do 40 mg/kg žiadne účinky súvisiace s centrálnou nervovou sústavou.

V štúdiách týkajúcich sa toxicity vykonávaných na potkanoch a psoch sa pri opakovaných dávkach pozorovali účinky na centrálnu a autonómnú nervovú sústavu, zvýšené hmotnosti obličiek a pečene a účinky na srdce (atrioventrikulárny blok 2. stupňa). V štúdiách na zvieratách sa v dôsledku citlivosti použitých živočíšnych modelov nedosiahli žiadne rozdiely v bezpečnosti pre expozíciu človeka.

Počas 2-ročnej štúdie karcinogenity prostredníctvom diéty amifampridín spôsobil malé, ale štatisticky významné, od dávky závislé, zvýšenie výskytu schwannómov u oboch pohlaví, a zvýšenie endometrických karcinómov u samíc. Klinický význam týchto výsledkov nie je známy.

Amifampridín nebol v štandardnej skupine testov *in vitro* a *in vivo* genotoxický.

Štúdie na zvieratách hodnotiace reprodukčnú a vývojovú toxicitu amifampridínu boli vykonávané u potkanov a králikov v dávkach až 75 mg/kg/deň. Amifampridín nemal žiadnu nežiaducu reakciu na fertilitu samcov alebo samíc potkanov pri dávkach až do 75 mg/kg/deň a nemal žiadny účinok na postnatálny vývoj a fertilitu, ktorá bola pozorovaná na potomkoch liečených zvierat. V perinatálnej/postnatálnej štúdii zameranej na reprodukciu u gravidných potkanov liečených amifampridínom, zvýšenie v závislosti od dávky v percente matiek s mŕtvo narodenými potomkami (16,7 % - 20 %) bolo pozorované pri 22,5 mg/kg/deň a 75 mg/kg/deň (1,1 a 2,7 krát 80 mg v dennej dávke u ľudí na základe C_{max}). Avšak, v podobnej štúdii na gravidných králikoch nebol pozorovaný žiadny účinok na embryofetálnu životaschopnosť pri hodnotení tesne pred narodením v dávkach až 57 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Bezvodý koloidný oxid kremičitý
Stearan vápenatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 x 1 tableta v perforovaných blistroch s jednotkovou dávkou z hliníka/PVC/PVDC.

Balenia po 90 x 1 tableta, 100 x 1 tableta a 120 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

EXCELLA GmbH & Co. KG
Nürnberg Strasse 12
90537 Feucht
Nemecko

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predkladanie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Amifampridine SERB 10 mg tablety
amifampridín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje amifampridín fosfát, čo zodpovedá 10 mg amifampridínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 x 1 tableta
100 x 1 tableta
120 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Amifampridine SERB

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Perforované blistre tvarované teplom obsahujúce jednotkovú dávku

1. NÁZOV LIEKU

Amifampridine SERB 10 mg tablety
amifampridín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Amifampridine SERB 10 mg tablety amifampridín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Amifampridine SERB a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Amifampridine SERB
3. Ako užívať Amifampridine SERB
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Amifampridine SERB
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Amifampridine SERB a na čo sa používa

Amifampridine SERB obsahuje liečivo amifampridín.

Amifampridine SERB sa používa na liečbu príznakov ochorenia nervov a svalov u dospelých, ktoré sa nazýva Lambertov-Eatonov myastenický syndróm (ďalej len „LEMS“). Toto ochorenie je porucha postihujúca prenos nervových impulzov do svalov, čo vedie k svalovej slabosti. Ochorenie môže byť spojené s určitými typmi tumorov (paraneoplastická forma LEMS), ale nemusí byť spojené s týmito tumormi (neparaneoplastická forma LEMS).

U pacientov trpiacich týmto ochorením sa neuvolňuje chemická látka, ktorá sa nazýva acetylcholín a ktorá vedie nervové impulzy do svalov, a sval neprijíma niektoré alebo žiadne nervové signály.

Liek Amifampridine SERB účinkuje tak, že zvyšuje uvoľňovanie acetylcholínu a pomáha svalom prijímať nervové signály.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Amifampridine SERB

Neužívajte Amifampridine SERB:

ak ste alergický na amifampridín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

ak máte nekontrolovanú astmu

ak ste epileptik

súčasne s liekmi, ktoré môžu zmeniť elektrickú aktivitu vášho srdca (predĺženie intervalu QT – zistí sa na elektrokardiograme), ako sú:

sultoprid (liek predpísaný na liečbu určitých porúch správania u dospelých)

liek na liečbu srdcovej arytmie (napr. dizopyramid)

lieky na liečbu tráviacich problémov (napr. cisaprid, domperidon)

lieky na liečbu infekcií – antibiotiká (napr. rifampicín) a fungicídy (napr. ketokonazol)

súčasne s liekmi, ktorých terapeutická dávka sa približuje k maximálnej bezpečnej dávke

ak máte vrodené srdcové problémy (vrodený syndróm QT)

Ak máte akékoľvek pochybnosti, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Amifampridine SERB, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

Povedzte svojmu lekárovi, keď máte:

astmu

záchvaty v anamnéze (kŕče)

problémy s obličkami

problémy s pečeňou

Váš lekár bude pozorne sledovať, ako Amifampridine SERB účinkuje, a možno bude potrebné zmeniť dávkovanie užívaných liekov. Lekár bude tiež na začiatku vašej liečby, a potom raz za rok, sledovať vaše srdce.

Ak máte LEMS, ale nemáte rakovinu, váš lekár pred začatím liečby liekom Amifampridine SERB dôkladne vyhodnotí potenciálne riziko rakoviny.

Povedzte každému lekárovi, s ktorým sa radíte, že užívate liek Amifampridine SERB.

Zastavte liečbu a ihneď sa obráťte na svojho lekára v prípade:

záchvatov (kŕče)

astmy

Iné lieky a Amifampridine SERB

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky sa môžu vzájomne ovplyvňovať s liekom Amifampridine SERB, keď sú užívané súčasne. Nasledujúce lieky sa nesmú kombinovať s liekom Amifampridine SERB:

Lieky, ktoré môžu zmeniť elektrickú aktivitu vášho srdca (predĺženie QT intervalu - zistiteľné na elektrokardiograme), napr. sultoprid, dizopyramid, cisaprid, domperidón, rifampicín, a ketokonazol (pozri „Neužívajte Amifampridine SERB“)

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov alebo plánujete začať užívať nasledujúce lieky, je mimoriadne dôležité, aby ste o tom informovali svojho lekára:

lieky na maláriu (napr. halofantrín a meflochín);

tramadol (liek proti bolesti);

antidepresíva – tricyklické antidepresíva (napr. klomipramín, amoxapín), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (napr. citalopram, dapoxetín) a atypické antidepresíva (napr. bupropion);

lieky na duševné problémy (napr. haloperidol, karbamazapín, chlórpromazín, klozapín);

lieky na liečbu Parkinsonovej choroby – anticholinergické lieky (napr. trihexylfenidyl, mesylát), inhibítory MAO-B (napr. selegilín, deprenyl), inhibítory COMT (napr. entakapon);

lieky na liečbu alergií – antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, cimetidín);

lieky na uvoľnenie svalov – (napr. mivakurium, piperkurium, suxametonium);

sedatíva (napr. barbituráty).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Amifampridine SERB sa nemá užívať počas tehotenstva. Počas celej liečby musíte používať účinnú antikoncepciu. Keď počas liečby zistíte, že ste tehotná, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Nie je známe, či sa Amifampridine SERB vylučuje do ľudského mlieka. Je potrebné, aby ste spolu so svojím lekárom prekonzultovali riziká a prínosy pri pokračujúcej liečbe liekom Amifampridine SERB počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť ospalosť, závraty, záchvaty (kŕče) a neostré videnie, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Ak máte tieto vedľajšie účinky, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Amifampridine SERB

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávku, ktorú máte užívať, určil lekár na základe intenzity vašich príznakov a určitých genetických faktorov. Táto dávka je určená len pre vás.

Úvodná dávka je 5 mg amifampridínu (pol tablety) trikrát denne (t. j. 15 mg denne). Váš lekár môže túto dávku pomaly zvýšiť najprv na 5 mg (pol tablety) štyrikrát denne (t. j. 20 mg denne). Váš lekár potom môže každé 4 alebo 5 dní ďalej zvyšovať vašu celkovú dennú dávku pridaním 5 mg (pol tablety) denne.

Maximálna odporúčaná dávka je 60 mg denne (t. j. za deň sa v určitých intervaloch užije celkovo šesť tabliet). Celková denná dávka vyššia ako 20 mg sa má rozdeliť na dve až štyri jednotlivé dávky. Jednotlivé dávky nesmú prekročiť 20 mg (dve tablety).

Tablety majú deliacu ryhu, ktorá umožňuje rozlomiť ich na polovicu. Tablety sa majú užívať s jedlom, prehltnúť a zapíť vodou.

Pacienti, ktorí majú problémy s pečeňou/obličkami:

Amifampridine SERB sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo s pečeňou. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka lieku Amifampridine SERB 5 mg (polovica tablety) denne. Pre pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča úvodná dávka lieku Amifampridine SERB 10 mg denne (5 mg dvakrát denne). U týchto pacientov sa dávka Amifampridine SERB má zvyšovať pomalšie ako u pacientov, ktorí nemajú problémy s pečeňou alebo obličkami, a dávka sa má každých 7 dní zvýšiť o 5 mg. Ak sa vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, prosím, obráťte sa na svojho lekára, pretože možno bude potrebné ukončiť zvyšovanie dávky.

Ak užijete viac lieku Amifampridine SERB, ako máte

Ak užijete viac lieku Amifampridine SERB, ako máte, možno sa u vás vyskytne vracanie alebo bolesť brucha. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť liek Amifampridine SERB

Ak zabudnete užiť liek Amifampridine SERB, neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale pokračujte v liečbe tak, ako vám predpísal lekár.

Ak prestanete užívať liek Amifampridine SERB

Keď sa liečba ukončí, možno budete mať také príznaky, ako je únava, spomalené reflexy a zápcha. Nezastavujte liečbu bez porady so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ukončite liečbu a ihneď sa obráťte na svojho lekára v prípade:

záchvatov (krče)

astmy

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb, sú:

pichanie a necitlivosť v okolí úst a v končatinách (napríklad v chodidlách a rukách)

zhoršenie hmatu alebo citlivosti

nevoľnosť (nauzea)

závraty

zvýšené potenie, studený pot

Časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihovať maximálne 1 z 10 osôb, sú:

bolesť žalúdka

studené ruky a chodidlá

Ďalšie vedľajšie účinky sú:

Intenzita a výskyt väčšiny vedľajších účinkov závisí od dávky, ktorú užívate. Boli tiež hlásené nasledujúce nežiaduce účinky (frekvencie sa z dostupných údajov nedajú odhadnúť):

Raynaudov syndróm (obehová porucha postihujúca prsty na nohách a rukách)

hnačka

záchvaty (krče)

kašeľ, hojný alebo viskózný hlien v dýchacích cestách, záchvat astmy u astmatických pacientov alebo u pacientov s anamnézou astmy

neostré videnie

poruchy srdcového rytmu, rýchly alebo nepravidelný srdcový tep (palpitácie)

slabosť, únava, bolesť hlavy

úzkosť, poruchy spánku, ospalosť

chorea (poruchy pohybu), myoklónia (svalový kŕč alebo záškľby)

zvýšená hladina určitých pečeňových enzýmov (transamináz) zistená krvnými testami

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Amifampridine SERB

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Amifampridine SERB obsahuje

Liečivo je amifampridín. Jedna tableta obsahuje amifampridín fosfát, čo zodpovedá 10 mg amifampridínu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, bezvodý koloidný oxid kremičitý a stearan vápenatý.

Ako vyzerá Amifampridine SERB a obsah balenia

Biela okrúhla tableta, plochá na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

10 x 1 tableta v perforovaných blistroch s jednotkovou dávkou z Al-PVC/PVDC.

Balenia po 90 x 1 tableta, 100 x 1 tableta a 120 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgicko

Výrobcovia

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Nemecko

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgicko

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Amifampridine SERB obsahuje rovnaké liečivo a účinkuje rovnakým spôsobom ako tzv. referenčný liek, ktorý je už registrovaný v EÚ. Referenčný liek pre Amifampridine SERB bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o referenčnom lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o referenčnom lieku a akékoľvek aktualizácie týkajúce sa referenčného lieku budú podľa potreby tiež zahrnuté do informácií pre Amifampridine SERB, napríklad do tejto písomnej informácie.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.