

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FIRDAPSE 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur amifampridīna fosfātu, kas atbilst 10 mg amifampridīna (*amifampridine*). Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Balta, apaļa tablete, plakana no vienas puses un ar dalījuma līniju otrā pusē. Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Lamberta-Ītona miastēnijas sindroma (LĪMS) simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk šīs slimības ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

FIRDAPSE ir jādod dalītās devās trīs vai četras reizes dienā. Ieteicamā sākuma deva ir 15 mg amifampridīna dienā, kuru var palielināt ar 5 mg pieaugumu reizi četrās vai piecās dienās, maksimāli līdz 60 mg dienā. Vienreizējā deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.

Tabletes ir jālieto kopā ar ēdienu. Sīkāku informāciju par amifampridīna biopieejamību pēc ēšanas un tukšā dūšā skatīt 5.2. apakšpunktā.

Ja ārstēšana tiek pārtraukta, pacientiem var rasties atsevišķi LĪMS simptomi.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

FIRDAPSE jālieto piesardzīgi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Amifampridīna sākuma devu 5 mg (pusi tabletes) reizi dienā iesaka pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem nieru vai aknu darbības traucējumiem ieteiktā amifampridīna sākuma deva ir 10 mg dienā (5 mg divas reizes dienā). Pacientu devu titrēšanai jābūt mērenākai nekā pacientiem bez nieru vai aknu darbības traucējumiem, devai palielinoties ar 5 mg pieaugumu reizi septiņās dienās. Ja ir vērojams nevēlamas blakusparādības, pieaugoša devas titrēšana jāpārtrauc (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

FIRDAPSE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Epilepsija.

Nekontrolēta astma.

Vienlaicīga sultoprīda lietošana (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga zāļu ar šauru terapeitisko intervālu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas zināmas kā potenciālas QTc intervāla pagarinātājas.

Pacientiem ar iedzimtiem QT sindromiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru un aknu darbības traucējumi

Amifampridīna farmakokinētika tika izvērtēta vienas zāļu devas I fāzes pētījumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ņemot vērā būtiska devas un iedarbības ilguma palielināšanās risku, pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem rūpīgi jāuzrauga. Amifampridīna deva pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem jātitrē lēnāk nekā pacientiem ar normālu nieru un aknu darbību. Pieaugoša devas titrēšana jāpārtrauc, ja ir novērojama jebkura nevēlama blakusparādība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Krampju lēkmes

Pakļaušana amifampridīna iedarbībai ir saistīta ar palielinātu epilepsijas lēkmju risku. Lēkmju risks ir atkarīgs no devas un palielinās pacientiem ar riska faktoriem, kas pazemina epilepsijas sliekšni; ietverot lietošanu kombinācijā ar citām zālēm, zināmu ar potenciālu pazemināt epilepsijas sliekšni (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lēkmes gadījumā ārstēšana jāpārtrauc.

Kancerogenitātes risks

2 gadu ilgā uztura kancerogenitātes pētījumā žurkām, kas tika ārstētas ar amifampridīnu (skatīt 5.3. apakšpunktu), tika novēroti labdabīgi un ļaundabīgi Švāna šūnu audzēji. Standarta *in vitro* un *in vivo* testu kopā amifampridīna genotoksicitāte netika konstatēta. Amifampridīna lietošanas un audzēju attīstības cilvēkam korelācija šobrīd nav zināma.

Lielākā daļa Švāna šūnu audzēju ir labdabīgi un asimptomātiski. Tie var rasties dažādās vietās, tādēļ klīniskās izpausmes var atšķirties. Švāna šūnu audzēja diagnoze jāapsver pacientiem, kuriem novēroti tādi simptomi kā veidojums, kas ir sāpīgs palpējot, vai kompresīvai neiropātijai līdzīgi simptomi. Švāna šūnu audzēji pārsvarā ir lēni augoši un var pastāvēt mēnešiem un gadiem ilgi, neradot simptomus. Amifampridīna terapijas turpināšanas ieguvumi jāpārskata ikvienam pacientam, kam rodas Švāna šūnu audzējs.

Amifampridīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir paaugstināts Švāna šūnu audzēju rašanās risks, piemēram, pacientiem, kuriem anamnēzē ir tādi audzēji kā 2. tipa neurofibromatoze vai Švāna šūnu neurofibromatoze.

Ietekme uz sirds darbību

Klīniska un elektrokardiogrammas (EKG) uzraudzība ir indicēta ārstēšanas sākumā un ik gadu pēc tam. Gadījumos, kad ir vērojamas pazīmes vai simptomi, kas norāda uz sirds aritmiju, nekavējoties jāveic EKG.

Vienlaikus esošās slimības

Pacientiem ir jāizstāsta, ka viņiem jāinformē visi viņus konsultējošie ārsti, ka viņi lieto šīs zāles, jo var būt nepieciešama rūpīga blakus slimības, īpaši astmas, uzraudzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskās mijiedarbības

Zāles, kas tiek izvadītas metabolisma vai aktīvas sekrēcijas ceļā

Nav datu par amifampridīna iedarbību uz citu zāļu metabolismu vai aktīvu sekrēciju. Tādēļ ir jāvelta īpašas rūpes pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu ārstēšanu ar zālēm, kas tiek izdalītas metabolisma vai aktīvas sekrēcijas ceļā. Uzraudzība ir ieteicama, tiklīdz tā iespējama. Nepieciešamības gadījumā ir jākorrigē vienlaicīgi lietojamo zāļu deva. Vienlaicīga zāļu ar šauru terapeitisko intervālu lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vielas kas spēcīgi inhibē zāles metabolizējošus fermentus (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Spēcīgie citohroma P450 (CYP450) fermentu inhibitori, piemēram, cimetidīns, ketokonazols maz ticams, ka var inhibēt amifampridīna metabolismu, ietekmējot cilvēka N-acetil-transferāžu enzīmus (NAT), uzsākot palielinātu pakļaušanu amifampridīna iedarbībai. *In vitro* veiktā CYP450 inhibīcijas pētījuma rezultāti liecina, ka amifampridīns neietekmē ar metabolismu saistītās zāļu mijiedarbības reakcijas, inhibējot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4 metabolismu vienlaicīgi ievadītām zālēm. Tomēr, uzsākot ārstēšanu ar spēcīgu fermentu inhibitoru, pacienti rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām. Ja ārstēšana ar spēcīgu fermentu vai nieru transporta funkcijas inhibitoru ir pārtraukta, jāuzrauga iedarbība uz pacientu, jo var būt nepieciešama amifampridīna devas palielināšana.

Vielas, kas spēcīgi inducē fermentus, kas metabolizē zāles (skatīt 5.2. apakšpunktu)

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka pastāv maza zāļu mijiedarbības iespēja, inducējot CYP1A2, CYP2B6 un amifampridīnam inducējot CYP3A4 enzīmus.

Farmakodinamiskās mijiedarbības

Pamatojoties uz amifampridīna farmakodinamiskajām īpašībām, vienlaicīga lietošana ar sultoprīdu vai citām zālēm, kas zināmas kā QT intervāla pagarināšanos izraisošas (piem., dizopiramīdu, cisprīdu, domperidonu, rifampicīnu un ketokonazolu), ir kontrindicēta, jo šī kombinācija var izraisīt palielinātu kambaru tahikardijas, jo īpaši *torsade de pointes* risku (skatīt 4.3. un 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijas, kas prasa piesardzību lietošanā

Zāles, kuras samazina epilepsijas sliekšni

Vienlaicīga amifampridīna un vielu, kas samazina epilepsijas sliekšni, lietošana var izraisīt paaugstinātu krampju risku. Lēmumam, pielietot prokonvulsantu vai epilepsijas sliekšni samazinošas vielas, jābūt rūpīgi apsvērtam, ņemot vērā saistītos riska veidus. Šīs vielas ietver lielāko daļu antidepresantu (tricikliskos antidepresantus, selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus), neiroleptiskos līdzekļus (fenotiazīnus un butirofenonus), meflokinu, bupropionu un tramadolu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijas, kuras būtu jāņem vērā

Zāles ar atropīnam līdzīgu iedarbību

Vienlaicīga amifampridīna un zāļu ar atropīnam līdzīgu iedarbību lietošana var samazināt abu aktīvo vielu iedarbību, un tas ir jāņem vērā. Zāles ar atropīnam līdzīgu iedarbību ietver tricikliskos antidepresantus, lielāko daļu H1 atropīnam līdzīgo antihistamīna preparātu, antiholīnērgiskās zāles, zāles pret Parkinsona slimību, atropīnam līdzīgus spazmolītiskus, dizopiramīnu, fenotiazīna neiroleptiskos līdzekļus un klozapīnu.

Zāles ar holīnērgisku iedarbību

Vienlaicīga amifampridīna un zāļu ar holīnērgisku iedarbību (piemēram, tiešie vai netiešie holīnesterāzes inhibitori) lietošana var izraisīt abu zāļu pastiprinātu iedarbību, un tas ir jāņem vērā.

Zāles ar nedepolarizējošu miorelaksējošu iedarbību

Vienlaicīga amifampridīna un zāļu ar nedepolarizējošu miorelaksējošu iedarbību (piemēram, mivakūrijs, piperkūrijs) lietošana var izraisīt abu produktu samazinātu iedarbību, un tas ir jāņem vērā.

Zāles ar depolarizējošu miorelaksējošu iedarbību

Vienlaicīga amifampridīna un zāļu ar depolarizējošu miorelaksējošu iedarbību (piemēram, suksametonijs) lietošana var izraisīt abu produktu samazinātu iedarbību, un tas ir jāņem vērā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

FIRDAPSE grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar FIRDAPSE jālieto efektīva kontracepcijas metode. Atbilstoši klīniskie dati par amifampridīna iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami. Amifampridīnam nav pierādīta ietekme uz embriju un augļa dzīvotspēju un attīstību trušiem, taču žurkām novēroja palielinātu mātišu skaitu, kuras dzemdēja nedzīvus pēcnācējus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai amifampridīns izdalās cilvēka pienā. Pieejamie reproduktīvie dati par dzīvniekiem pierāda amifampridīna klātbūtni zīdošu mātišu pienā. Neonatālajā periodā zīdītu dzīvnieku izvērtējums neliecināja par nevēlamām blakusparādībām, pakļaujot krūts pienā esoša amifampridīna iedarbībai. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar FIRDAPSE jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pieejami neklīniskie drošuma dati par amifampridīna ietekmi uz reproduktīvo funkciju. Fertilitātes traucējumi amifampridīna neklīniskajos pētījumos nav novēroti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamo blakusparādību dēļ, piemēram, miegainības, reiboņa, krampju un neskaidras redzes rezultātā amifampridīnam var būt maza vai mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Parasti vairums nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots, ir parestēzijas (piemēram, perifērās un peribukālās parestēzijas) un kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi (piemēram, sāpes epigastrijā, caureja, slikta dūša un sāpes vēderā). Vairumā gadījumu nevēlamo blakusparādību intensitāte un biežums ir atkarīgs no devas.

Zemāk esošajā 1. tabulā uzskaitītas ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot amifampridīnu:

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežums novērtēts, pamatojoties uz klīnisko pētījumu, kurā izvērtēja amifampridīna ietekmi uz sirds repolarizāciju vienā 30 mg vai 60 mg devā veselīgiem brīvprātīgajiem.

1. tabula: Nevēlamas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot FIRDAPSE

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	MedDRA ieteiktais termins	Biežums
Psihiskie traucējumi	Miega traucējumi, nemiers	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Krampji, horeja, mioklonija, miegainība, nespēks, nogurums, galvassāpes	Nav zināmi
	Reibonis ¹ , hipoestēzija ¹ , parestēzija ¹	Ļoti bieži
Acu bojājumi	Neskaidra redze	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi	Sirds ritma traucējumi, sirdsklauves	Nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reino sindroms	Nav zināmi
	Aukstas ekstremitātes ¹	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bronhiālā hipersekrecija, astmas lēkme astmātiskiem pacientiem vai pacientiem ar astmu anamnēzē, klepus	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Hipoestēzija mutes dobumā ¹ , parestēzija mutes dobumā ¹ , perifēras un peribukālas parestēzijas, slikta dūša ¹	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Bieži
	Caureja, sāpes epigastrijā	Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aknu enzīmu (transamināžu) līmenis	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Hiperhidroze ¹ , auksti sviedri ¹	Ļoti bieži

¹ Nevēlamās blakusparādības klīniskajā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā novērtēja amifampridīna ietekmi uz sirds repolarizāciju, lietojot vienreizējas 30 mg vai 60 mg devas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par pārdozēšanas gadījumiem ir maza pieredze. Akūtas pārdozēšanas izpausmes ietver vemšanu un sāpes vēderā. Pārdozēšanas gadījumā pacientam ir jāpārtrauc ārstēšana. Konkrēts antidots nav zināms. Atbalsta aprūpe jāsniedz pēc klīniskajām indikācijām, iekļaujot rūpīgu organisma stāvokļa galveno rādītāju uzraudzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas nervu sistēmas zāles, ATĶ kods: N07XX05.

Darbības mehānisms

Amifampridīns bloķē sprieguma atkarīgos kālija kanālus, šādi paildzinot presinaptisko šūnu membrānu depolarizāciju. Paildzinātais darbības potenciāls palielina kalcija transportu nerva galā. Izraisītais iekššūnas kalcija koncentrācijas pieaugums atvieglo acetilholīnu saturošo pūslīšu eksocitozi, savukārt paildzinot neiromuskulāro transmisiju.

Tas uzlabo muskuļa spēku un miera stāvokļa kopējā muskuļa darbības potenciāla (SMDP) amplitūdas par vispārējo svērto vidējo starpību 1,69 mV (95 % TI 0,60 līdz 2,77).

Farmakodinamiskā iedarbība

Amifampridīna farmakodinamiskais profils tika pētīts virknei devu. Paredzamā ar placebo kontrolētā randomizētā pētījumā ar 26 Lamberta-Ītona miastēnijas sindroma (LĪMS) pacientiem ziņoja par amifampridīna tipveida ieteiktās maksimālās devas 60 mg/dienā klīnisko iedarbību (*Sanders et al 2000*). Divos turpmākajos pētījumos kopumā ar 57 LĪMS pacientiem tika ziņoti dati par augstākām amifampridīna devām. *McEvoy et al 1989* ziņoja par īstermiņa pētījumu ar 12 LĪMS pacientiem, kurš parādīja, ka amifampridīna pielietošana devās līdz 100 mg/dienā trīs dienu periodā bija iedarbīga, ārstējot LĪMS autonomos un motoros simptomus. *Sanders et al 1998* prezentēja datus par ārstēšanas ar amifampridīnu iedarbību un drošumu ar devām līdz 100 mg/dienā 45 LĪMS pacientiem, kuri tika ārstēti vidēji 31 mēnesi. Tādējādi, izņēmuma kārtā augstākas devas – maksimāli 80 mg/dienā – var būt ieguvums, ja tiek lietotas atbilstošos drošuma uzraudzības apstākļos. Ir ieteikts, ka devas titrēšana no 60 mg/dienā līdz 80 mg/dienā tiek veikta ar 5 mg pieaugumu reizi 7 dienās. Pieaugoša devas titrēšana jāpārtrauc, ja ir vērojama jebkura nevēlama blakusparādība vai EKG rādītāju novirze no normas.

Lai novērtētu amifampridīna koncentrācijas farmakokinētikas-QTc attiecībā uz sirds repolarizāciju, veselīgiem brīvprātīgajiem lietoja vienreizējas 30 mg vai 60 mg amifampridīna fosfāta devas. Šo novērtējumu veica I fāzes dubultklā randomizētā krusteniskā pētījumā, kurā veselīgiem vīriešiem un sievietēm, kuri ir lēni acetilētāji (n = 52), noteica šo amifampridīna fosfāta devu ietekmi uz EKG, salīdzinot ar placebo un moksifloksacīnu (pozitīva kontrole). Amifampridīna fosfāta ietekme uz sirdsdarbību, atrioventrikulāro vadīšanu vai sirds depolarizāciju, novērtējot sirdsdarbību, PR un QRS intervālu ilgumu, netika novērota. Pēc amifampridīna fosfāta lietošanas jaunas, klīniski nozīmīgas morfoloģiskas izmaiņas EKG neattīstījās nevienam pacientam. Netika novērota amifampridīna fosfāta ietekme uz sirds repolarizāciju, kuru novērtēja, lietojot QTc intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dubultklālais ar placebo kontrolētais randomizētais atsaukamais pētījums tika veikts, lai izvērtētu amifampridīna fosfāta lietošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar LĪMS, un pētījumā piedalījās pieauguši pacienti vecumā no 18 gadiem (n = 26). Pacienti lietoja amifampridīna fosfātu nemainīgā devā un ar nemainīgu biežumu vismaz 7 dienas pirms randomizācijas. Šajā četru dienu ilgajā pētījumā pacientiem 0. dienā nejaušā kārtā (1:1) bija izsniegts amifampridīna fosfāts (pacientam optimālajā devā) vai placebo. Sākotnējā stāvokļa izvērtējumi tika veikti 0. dienā. Par primārajiem parametriem uzskatīja sākotnējā stāvokļa izmaiņas (Change from Baseline — CFB) pēc pacientu vispārējā iespaida

(Subject Global Impression — SGI) un kvantitatīvās miastēnijas (Quantitative Myasthenia Gravis — QMG) skalas 4. dienā. Par sekundāro efektivitātes parametru uzskatīja 4. dienā konstatētās sākotnējā stāvokļa izmaiņas, ko ārstējošie ārsti izvērtēja pēc klīniskā vispārējā iespaيدا uzlabošanās (Clinical Global Impression-Improvement — CGI-I) skalas. Pacienti bija atļauts nemainīgās devās lietot perifēras iedarbības holīnesterāzes inhibitorus vai kortikosteroīdus. Pacienti, kuriem nesien bija veikta imūnmodulācijas terapija (piemēram, ar azatiopriņu, mikofenolātu, ciklosporīnu), terapija ar rituksimabu, intravenozu imūnglobulīnu G un plazmaferēze, tika izslēgti no pētījuma. Pacientu vecuma mediāna bija 55,5 gadi (vecuma grupa: 31–75 gadi), no tiem 62% bija sievietes, un 38% bija vīrieši.

Pēc 4 dienu dubultklā perioda beigām pacienti, kurus ārstēja ar amifampridīna fosfātu, saglabāja muskuļu spēku, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo, jo tiem tika konstatēts muskuļu spēka pasliktinājums. Novērotā vidējā atšķirība QMG kopējos rezultātos un SGI izmaiņās pret sākotnējo stāvokli starp terapijām bija attiecīgi -6,54 (95% TI: -9,78; -3,29; $p = 0,0004$) un 2,95 (95% TI: 1,53; 4,38; $p = 0,0003$), un abos gadījumos atšķirība bija statistiski būtiska, norādot uz amifampridīna fosfāta pozitīvo iedarbību. Turklāt, kā noteica ārsti, CGI-I rezultāti 4. dienā būtiski uzlabojās pacientiem, kuri turpināja lietot amifampridīna fosfātu, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo ($p = 0,0020$).

Primāro un sekundāro efektivitātes parametru izmaiņu pret sākotnējo stāvokli kopsavilkums

Izvērtējums	Amifampridīns (n = 13)	Placebo (n = 13)
QMG rezultāti^a		
LS vidējā vērtība ^d	0,00	6,54
LS vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	-6,54 (-9,78; -3,29)	
p-vērtība ^d	0,0004	
SGI rezultāti^b		
LS vidējā vērtība ^d	-0,64	-3,59
LS vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	2,95 (1,53; 4,38)	
p-vērtība ^d	0,0003	
CGI-I rezultāti^c		
Vidējā vērtība (SN)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-vērtība ^e	0,0020	

^a QMG kopējo rezultātu diapazons: 0–39; 13 vienumi; 0–3 punkti katrā testā. Jo vairāk punktu = jo sliktāki simptomi.

^b Pacientu vispārējā iespaيدا (SGI) skala ir 7 punktu skala, kas novērtē pētījuma ārstēšanas efektu vispārējo iespaيدا (1 = ļoti slikti; 7 = izcili).

^c Klīniskā vispārējā iespaيدا uzlabošanās (CGI-I) skala ir 7 punktu skala, kas pamatota uz simptomu, uzvedības un funkcionālo spēju izmaiņām (1 = ļoti būtisks uzlabojums; 7 = ļoti būtisks pasliktinājums).

^d Sākotnējā stāvokļa izmaiņu (CFB) kopējais rezultāts pēc kvantitatīvās miastēnijas (QMG) skalas tika izvērtēts kā atbildes reakcija ar fiksētiem efektu izvērtēšanas nosacījumiem, ko piemēroja ārstēšanai un kvantitatīvajai miastēnijai (QMG) sākotnējā stāvoklī.

^e p-vērtība ir aprēķināta, pamatojoties uz Vilkoksona rangu zīmju kritēriju ārstēšanas atšķirību noteikšanai.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas ievadīšanas amifampridīns ātri uzsūcas cilvēka organismā, sasniedzot maksimālās koncentrācijas plazmā (T_{max}) 0,6 līdz 1,3 stundās (vidējie rādītāji).

Cilvēkam amifampridīna uzsūkšanās ātrumu un pakāpi ietekmē ēdiena uzņemšana (skatīt 2. tabulu). Novēroja samazinātu C_{max} un AUC, un palielinātu laiku līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā, pielietojot amifampridīna fosfātu ēšanas laikā, salīdzinot ar pielietojumu bez pārtikas. Pārtikas klātbūtnē laiks līdz C_{max} (T_{max}) sasniegšanai palielinājās 2 reizes. Līdzīgi C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ vērtības tukšā dūšā bija lielākas nekā pēc ēšanas. Kopumā pārtika palēnināja, samazināja amifampridīna uzsūkšanos un mazināja iedarbību, vērtējot pēc C_{max} un AUC, vidēji attiecīgi par ~44% un ~20%, pamatojoties uz vidējo ģeometrisko attiecību (rādītāji pēc ēšanas pret rādītājiem tukšā dūšā).

Acīmredzami, pārtikas efektivitātes pētījumā plazmas terminālais eliminācijas pusperiods svārstījās 3-4 reizes. Biopieejamība bija apmēram 93-100%, pamatojoties uz nemetabolizēto amifampridīna atjaunošanos un 3-N-acetilētā amifampridīna metabolītu urīnā.

2. tabula: Amifampridīna PK parametri, pielietojot iekšķīgi vienu amifampridīna fosfāta devu pēc ēšanas un tukšā dūšā

Amifampridīns 20 mg	C_{max} (ng/ml) vidējā (SN), robežas	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml) vidējā (SN), robežas	T_{max} (hr) vidējā (SN), robežas	$t_{1/2}$ (hr) vidējā (SN), robežas
Tukšā dūšā (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
Pēc ēšanas* (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

* Ēdot standartizētu ēdienu ar augstu tauku saturu

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem amifampridīna sistēmisko iedarbību ievērojami ietekmēja kopējā NAT enzīmu acetilēšanas aktivitāte un NAT2 genotips. NAT gēni ir augsti polimorfī un veido fenotipus ar dažādu acetilēšanas aktivitāti - no lēnas līdz ātrai. Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem par ātriem acetilētājiem uzskatīja cilvēkus ar kofeīna metabolītu attiecību >0,3, bet par lēniem acetilētājiem uzskatīja pētījuma dalībniekus ar kofeīna metabolītu attiecību <0,2. Lēnajiem acetilētājiem novēroja ievērojami lielāku amifampridīna ekspozīciju salīdzinājumā ar ātrajiem acetilētājiem. Visās devās novēroja statistiski nozīmīgas atšķirības starp ātrajiem un lēnajiem acetilētājiem amifampridīna PK parametros - C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ un klīrensā. Šajā pētījumā lēnajiem acetilētājiem bija vairāk nevēlamo blakusparādību nekā ātrajiem acetilētājiem. Drošuma profils šajā pētījumā atbilst nevēlamajām blakusparādībām, kas novērotas pacientiem, kuri lieto amifampridīnu.

3. tabula: Vidējie PK parametri veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas devas iekšķīgas lietošanas (5-30 mg) lēnā un ātrā acetilētāja fenotipa gadījumā

Amifampridīna deva (mg)	5		10		20		30	
	Pacienti (N)	6	6	6	6	6	6	6
Acetilētāja fenotips	Ātrais	Lēnais	Ātrais	Lēnais	Ātrais	Lēnais	Ātrais	Lēnais
Vidējie amifampridīna PK parametri								
AUC_{0-t}	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230

(ng·hr/ml)								
AUC _{0-∞} (ng·hr/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

Vidējā kofeīna metabolītu attiecība šiem 12 pacientiem pēc četru arvien lielāku devu lietošanas bija attiecīgi 0,408 ātrajiem acetilētājiem un 0,172 lēnajiem acetilētājiem.

Izkliede

Amifampridīna izplatīšanās tika pētīta žurkām. Pēc iekšķīgas, ar radioaktīvo oglekli [¹⁴C] iezīmētās amifampridīna lietošanas, radioaktīvais materiāls tika strauji absorbēts kuņģa-zarnu traktā un plaši izplatījās organismā. Kopumā, koncentrācijas audos bija līdzīgas vai augstākas, salīdzinot ar plazmas koncentrācijām, lielākās koncentrācijas bija izvadorgānos (aknās, nierēs un kuņģa-zarnu traktā) un dažos audos ar dziedzeru funkciju (asaru, siekalu, gļotu dziedzeros, hipofīzē un vairogdziedzerī).

Biotransformācija

Cilvēkiem veiktie *in vitro* un *in vivo* pētījumi liecina, ka amifampridīns tiek metabolizēts par vienu, nozīmīgāko 3-N-acetilēto amifampridīna metabolītu.

Eliminācija

Cilvēkiem 93,2% līdz 100% amifampridīna tiek izvadīts ar urīnu 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas, (19%) amifampridīna veidā un 3-N-acetilētā amifampridīna metabolīta veidā (74,0% līdz 81,7%). Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 2,5 stundas amifampridīnam un 4 stundas 3-N-acetilētājam amifampridīna metabolītam.

Kopējo amifampridīna klīrensu galvenokārt veido metabolisms N-acetilēšanas ceļā, un acetilētāja fenotips ietekmē metabolismu un amifampridīna elimināciju lielākā pakāpē nekā eliminācija caur nierēm (skatīt 4. tabulu).

Nieru darbības traucējumi

Kopumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vēroja lielāku amifampridīna iedarbību nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, tomēr NAT2 fenotips ietekmēja amifampridīna iedarbību vairāk nekā nieru funkcijas statuss (skatīt 4. tabulu). Smagi izteiktu nieru darbības traucējumu gadījumā amifampridīna iedarbība, vērtējot pēc AUC_{0-∞}, bija līdz 2 reizēm lielāka lēnajiem acetilētājiem un līdz 3 reizēm lielāka ātrajiem acetilētājiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Vērtējot pēc C_{max}, neatkarīgi no acetilēšanas statusa nieru darbības traucējumi tikai nedaudz ietekmēja iedarbību.

Nieru darbības traucējumi ietekmēja 3-N-acetilētā metabolīta iedarbības līmeni lielākā pakāpē nekā amifampridīna iedarbības līmeni. Smagi izteiktu nieru darbības traucējumu gadījumā 3-N-acetilētā metabolīta iedarbība, vērtējot pēc AUC_{0-∞}, bija līdz 6,8 reizēm lielāka lēnajiem acetilētājiem un līdz 4 reizēm lielāka ātrajiem acetilētājiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Vērtējot pēc C_{max}, neatkarīgi no acetilēšanas statusa nieru darbības traucējumi tikai nedaudz ietekmēja iedarbību. Lai gan metabolītam nevēro aktivitāti kālija kanālos, iespējamā akumulācijas izraisītā blakus ietekme nav zināma.

4. tabula: Vidējie amifampridīna PK parametri pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pēc vienreizējas iekšķīgi lietotas devas (10mg) lēnā un ātrā acetilētāja fenotipa gadījumā

Nieru funkcijas statuss	Norma		Viegli nieru darbības traucējumi		Vidēji nieru darbības traucējumi		Smagi nieru darbības traucējumi	
	4	4	4	4	4	4	4	4
Pacienti (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fenotips	Ātrais	Lēnais	Ātrais	Lēnais	Ātrais	Lēnais	Ātrais	Lēnais
Vidējie amifampridīna PK parametri								
AUC _{0-∞} (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
Vidējie 3-N-acetilētā amifampridīna PK parametri								
AUC _{0-∞} (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

Aknu darbības traucējumi

Nav datu par amifampridīna farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriiskā populācija

Nav datu par amifampridīna farmakokinētiku bērniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecuma ietekme uz amifampridīna farmakokinētiku nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģijas pētījumos ar žurkām netika novērota ar elpošanas sistēmu saistīta iedarbība līdz 10 mg/kg vai centrālo nervu sistēmu saistīta iedarbība līdz 40 mg/kg.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem tika novērota iedarbība uz centrālo un veģetatīvo nervu sistēmu, aknu un nieru masas pieaugums un iedarbība uz sirdi (otrās pakāpes atrioventrikulāra blokāde). Izmantoto dzīvnieku jutīguma modeļu dēļ pētījumos ar dzīvniekiem netika sasniegtas iedarbības uz cilvēku drošuma robežas.

2 gadu ilgā uztura kancerogenitātes pētījumā žurkām amifampridīns nedaudz, bet statistiski nozīmīgi palielināja ar devu saistītu Švāna šūnu audzēju gadījumu skaitu abiem dzimumiem un endometrija karcinomu mātītēm. Šo rezultātu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Amifampridīns nebija genotoksisks standarta *in vitro* un *in vivo* testu kombinācijā.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu amifampridīna reproduktīvo un attīstības toksicitāti, veikti ar žurkām un trušiem, lietojot devas līdz 75 mg/kg dienā. Amifampridīnam nav nevēlamas

blakusparādības uz tēviņu un mātišu fertilitāti žurkām, lietojot devās līdz 75 mg/kg dienā. Ietekmi uz postnatālā perioda attīstību un fertilitāti nenovēroja arī ārstēto dzīvnieku pēcnācējiem. Perinatālā/postnatālā perioda reprodūktivitātes pētījumā ar grūsnām žurkām, kuras ārstētas ar amifampridīnu, novēroja ar devu saistītu mātišu, kas dzemdēja nedzīvus pēcnācējus, procentuālā īpatsvara palielināšanos (16,7%-20%), lietojot 22,5 mg/kg dienā un 75 mg/kg dienā (1,1 un 2,7 reizes lielāka deva nekā 80 mg dienas deva cilvēkam, pamatojoties uz C_{max}). Taču līdzīgā pētījumā ar grūsniem trušiem, izvērtējot tieši pirms dzemdībām un lietojot devas līdz 57 mg/kg dienā, ietekmes uz embrija un augļa dzīvotspēju nebija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Kalcija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Perforēti dozējami vienību sakausēti blisteri (sakausētas alumīnija-PVH/PVDH lamināta loksnes), kas satur 10 tabletes.

Vienā kastē ir 100 tablešu, ko veido 10 plāksnītes pa 10 tabletēm katrā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/601/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 23. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 23. augusts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina ikgadējus atjauninājumus attiecībā uz jebkādu jaunu informāciju saistībā ar šo zāļu efektivitāti un drošumu pacientiem ar Lamberta-Ītona miastēnisku sindromu (LEMS).	Katru gadu, vienlaicīgi ar periodiski atjaunināmu ziņojumu par zāļu drošumu iesniegšanu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FIRDAPSE 10 mg tabletes
amifampridīne

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur amifampridīna fosfātu, kas atbilst 10 mg amifampridīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā blisterī, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/601/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FIRDAPSE

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Perforēti dozējamo vienību sakausēti blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FIRDAPSE 10 mg tabletes
amifampridine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SERB S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot.

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

FIRDAPSE 10 mg tabletes

amifampridīne

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir FIRDAPSE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms FIRDAPSE lietošanas
3. Kā lietot FIRDAPSE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt FIRDAPSE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir FIRDAPSE un kādam nolūkam to lieto

FIRDAPSE lieto, lai ārstētu nervu un muskuļu slimības, ko dēvē par Lamberta-Ītona miastēnijas sindromu jeb LĪMS, simptomus pieaugušajiem pacientiem. Šī slimība ir traucējums, kurš iespaido nervu impulsu pārnesanu uz muskuļiem, rezultātā radot muskuļu vājumu. Tā var būt saistīta ar atsevišķu tipu audzējiem (paraneoplastiskā LĪMS forma) vai noritēt bez šiem audzējiem (neparaneoplastiskā LĪMS forma).

Pacientiem, kuri cieš no šīs slimības, ķīmiska viela, kuru sauc par acetilholīnu, un kura nodod nerva impulsus muskuļiem, neatbrīvojas normāli, un muskulis nesaņem dažus vai visus nerva signālus.

FIRDAPSE darbojas, pastiprinot acetilholīna atbrīvošanos, un palīdz muskulim saņemt nerva signālus.

2. Kas Jums jāzina pirms FIRDAPSE lietošanas

Nelietojiet FIRDAPSE šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret amifampridīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu

Ja Jums ir nekontrolēta astma

Ja Jums ir epilepsija

Kopā ar zālēm, kuras var mainīt Jūsu sirds elektrisko aktivitāti (QT intervāla pagarināšanās – nosakāma elektrokardiogrammā), piemēram:

sultroprīdu (zāles, kas parakstītas noteiktu uzvedības traucējumu ārstēšanai pieaugušajiem);
pretaritmijas zāles (piem., dizopiramīdu);

zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai (piem., cisaprīdu, domperidonu);

zāles infekciju ārstēšanai - antibiotikas (piem., rifampicīnu) un pretsēnīšu līdzekļi (e.g., ketokonazolu)

Kopā ar zālēm, kuru terapeitiskā deva ir tuva maksimālajai drošajai devai

Ja Jums ir iedzimtas sirds problēmas (iedzimti QT sindromi)

Ja Jums rodas šaubas, vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms FIRDAPSE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pasakiet ārstam, ja Jums ir:

astma;
bijušas lēkmes (krampji);
nieru problēmas;
aknu problēmas.

Ārsts rūpīgi uzraudzīs, kā FIRDAPSE iedarbojas, un, iespējams, mainīs lietojamo zāļu devas. Ārstēšanās sākumā un turpmāk reizi gadā ārsts uzraudzīs arī Jūsu sirdsdarbību.

Ja Jums ir LĪMS, bet nav vēža, ārsts veiks vispusīgu no FIRDAPSE iespējamā vēža riska novērtējumu, pirms uzsākt ārstēšanu.

Pasakiet katram ārstam, kurš Jūs konsultē, ka lietojat FIRDAPSE.

Pārtrauciet ārstēšanos un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, notiekot:

lēkmei (krampjiem);
astmas lēkmei.

Citas zāles un FIRDAPSE

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var mijiedarboties ar FIRDAPSE, kad tiek lietotas kopā. Šīs zāles nedrīkst kombinēt ar FIRDAPSE:

zāles, kuras var mainīt Jūsu sirds elektrisko aktivitāti (QT intervāla pagarināšanās – nosakāma elektrokardiogrammā), piemēram: sultropīds, dizopiramīds, cisaprīds, domperidons, rifampicīns un ketakonazols (skatīt “Nelietojiet FIRDAPSE šādos gadījumos”)

Īpaši svarīgi konsultēties ar ārstu, ja lietojat vienu no šīm zālēm vai plānojat sākt lietot šīs zāles: malārijas zāles (piemēram, halofantrīnu vai meflokinu);

tramadolu (pretsāpju zāles);

antidepresantus – tricikliskos antidepresantus (piemēram, klomipramīnu, amoksapīnu), selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (piemēram, citalopramu, dapoksetīnu) un atipiskos antidepresantus (bupropionu);

zāles psihisko problēmu ārstēšanai (piemēram, haloperidolu, karbamazepīnu, hlorpromazīnu, klozapīnu);

zāles Parkinsona slimības ārstēšanai – antiholīnērgiskas zāles (piemēram, triheksilfenidilu, mezilātu), MAO-B inhibitorus (piemēram, selegilīnu, deprenilu), KOMT inhibitorus (piemēram, entakaponu);

zāles alerģiju ārstēšanai – antihistamīņus (piemēram, terfenadīnu, astemizolu, cimetidīnu);

zāles muskuļu relaksācijai (piemēram, mivakūriju, piperkūriju, suksametoniju);

sedatīvus (piemēram, barbiturātus).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

FIRDAPSE nedrīkst lietot, ja Jums ir grūtniecība. Jums jālieto iedarbīgi kontracepcijas līdzekļi visas ārstēšanās laikā. Ja Jūs konstatējat grūtniecības iestāšanos ārstēšanās laikā, nekavējoties ziņojiet ārstam.

Nav zināms, vai FIRDAPSE izdalās cilvēka pienā. Jums un ārstam ir jāpārrunā FIRDAPSE lietošanas turpināšanas riski un ieguvumi, barojot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt miegainību, reiboni, lēkmes (krampjus) un neskaidru redzi, kas var iespaidot Jūsu spējas vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja ir vērojamas šīs blakusparādības.

3. Kā lietot FIRDAPSE

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Devu, kura Jums jāuzņem, ir noteicis ārsts, balstoties uz Jūsu simptomu intensitāti un noteiktiem ģenētiskiem faktoriem. Šī deva der tikai Jums.

Sākuma deva ir 5 mg amifampridīna (puse tabletes) trīs reizes dienā (proti – 15 mg dienā). Ārsts var pamazām palielināt šo devu, vispirms līdz 5 mg (puse tabletes) četras reizes dienā (proti, 20 mg dienā). Tad ārsts var turpināt palielināt Jūsu kopējo dienas devu, pievienojot 5 mg (pusi tabletes) dienā, reizi 4 vai 5 dienās.

Maksimālā ieteiktā deva ir 60 mg dienā (proti, dienas laikā ar pārtraukumiem kopumā jāuzņem sešas tabletes). Kopējās dienas devas virs 20 mg ir jāsadala divās līdz četrās atsevišķās devās. Vienreizējā deva nedrīkst pārsniegt 20 mg (divas tabletes).

Tabletēm ir dalījuma līnija, kas ļauj tās pārlauzt uz pusēm. Tabletes ir jānorij ar nelielu ūdens daudzumu un ir jāuzņem kopā ar ēdienu.

Pacienti ar aknu/nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu vai nieru problēmām FIRDAPSE jālieto uzmanīgi. FIRDAPSE sākuma deva 5 mg (puse tabletes) dienā ir ieteikta pacientiem ar mērenām vai smagām nieru vai aknu darbības problēmām. Pacientiem ar viegliem nieru vai aknu darbības traucējumiem ieteiktā FIRDAPSE sākuma deva ir 10 mg dienā (5 mg divas reizes dienā). Šiem pacientiem FIRDAPSE deva jāpalielina lēnāk nekā pacientiem bez aknu vai nieru problēmām, devai pieaugot par 5 mg palielinājumu reizi 7 dienās. Ja ir vērojama jebkāda blakusparādība, konsultējieties ar ārstu par nepieciešamību pārtraukt devas palielināšanu.

Ja esat lietojis FIRDAPSE vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis FIRDAPSE vairāk nekā noteikts, Jums var rasties vemšana vai sāpes vēderā. Ja novērojat jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot FIRDAPSE

Ja esat aizmirsis lietot FIRDAPSE, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, kuru aizmirsāt, bet turpiniet ārstēšanu, kā ordinējis ārsts.

Ja pārtraucat lietot FIRDAPSE

Ja ārstēšanās ir pārtraukta, Jūs varat piedzīvot tādus simptomus kā nogurumu, lēnus refleksus un aizcietējumu. Nepārtrauciet ārstēšanos bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet ārstēšanos un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, notiekot:

lēkmei (krampjiem);
astmas lēkmei.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības, kas var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem, ir:
durstīšana un nejutīgums ap muti un ekstremitātēs (piemēram, pēdās un plaukstās);
samazināta taustes sajūta;
slikta dūša;
reibonis;
pastiprināta svīšana, auksti sviedri;

Bieži sastopamas blakusparādības, kas var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem, ir:
sāpes vēderā;
aukstas plaukstas un pēdas.

Citas blakusparādības

Blakusparādību intensitāte un biežums ir atkarīgs no uzņemtās devas. Tika ziņots arī par šādām blakusparādībām (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

Reino sindroms (asinsrites traucējumi, kuri skar roku un kāju pirkstus);
caureja;
lēkmes (krampji);
klepus, pārmērīgi daudz vai stīgras gļotas elpošanas gaitā, astmas lēkmes astmas slimniekiem vai pacientiem ar astmas vēsturi;
neskaidra redze;
sirds ritma traucējumi, ātra vai neritmiska sirds darbība (sirdsklauves);
nespēks, nogurums, galvassāpes;
nemiers, miega traucējumi, miegainība;
horeja (kustību traucējumi), mioklonija (muskulu spazmas vai pēkšņas spazmas nervozā stāvoklī);
dažu aknu fermentu (transamināžu) pieaugums, par ko liecina asins analīzes;

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt FIRDAPSE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko FIRDAPSE satur

Aktīvā viela ir amifampridīns. Katra tablete satur amifampridīna fosfātu, kas atbilst 10 mg amifampridīna.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds un kalcija stearāts.

FIRDAPSE ārējais izskats un iepakojums

Balta, apaļa tablete, plakana no vienas puses un ar dalījuma līniju otrā pusē.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Perforēti dozējamu vienību sakausēti blisteri (sakausētas alumīnija-PVH/PVDH lamināta loksnes), kas satur 10 tabletes.

Vienā kastē ir 100 tablešu, ko veido 10 plāksnītes pa 10 tabletēm katrā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Beļģija

Ražotāji

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnbergger Strasse 12

90537 Feucht

Vācija

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Beļģija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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