

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FIRDAPSE 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje amifampridini phosphas odpovídající amifampridinum 10 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá, kulatá tableta, plochá na jedné straně s půlicí rýhou na druhé straně.
Tabletu lze rozdělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba Lambert-Eatonova myastenického syndromu (LEMS) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Dávkování

Přípravek FIRDAPSE má být podáván v dílčích dávkách třikrát nebo čtyřikrát denně. Doporučená počáteční dávka je 15 mg amifampridinu denně, přičemž tato dávka může být zvyšována o 5 mg každých 4 až 5 dní až do maximální dávky 60 mg/den. Jednotlivá dávka by neměla překročit 20 mg.

Tablety se užívají spolu s jídlem. Další informace týkající se biologické dostupnosti amifampridinu při podání po jídle a nalačno viz bod 5.2.

Při ukončení léčby mohou mít pacienti některé příznaky Lambert-Eatonova myastenického syndromu (LEMS).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek FIRDAPSE má být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater používán s opatrností. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin se doporučuje počáteční dávka 5 mg amifampridinu (půl tablety) jednou denně. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater nebo ledvin je doporučována počáteční dávka 10 mg amifampridinu (5 mg dvakrát denně) denně. U těchto pacientů je třeba dávku titrovat pomaleji než u pacientů bez poruchy funkce ledvin nebo jater, přičemž dávky lze zvyšovat o 5 mg každých 7 dní. Pokud se objeví jakékoli nežádoucí účinky, postupné zvyšování dávky je třeba přerušit (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku FIRDAPSE u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Epilepsie
- Nekontrolované astma
- Souběžné podávání sultopridu (viz body 4.5 a 5.1)
- Souběžné podávání léčivých přípravků s úzkým terapeutickým oknem (viz bod 4.5)
- Souběžné podávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že mohou způsobit prodloužení QTc
- U pacientů s vrozenými QT syndromy (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin a jater

Farmakokinetika amifampridinu byla hodnocena v klinickém hodnocení I. fáze s jednorázovým podáním u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater dosud nebyly provedeny žádné studie. Vzhledem k riziku značně zvýšené expozice léčivému přípravku musí být pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater pečlivě monitorováni. Dávka amifampridinu má být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater titrována pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin a jater. Postupné zvyšování dávky má být přerušeno, objeví-li se jakékoli nežádoucí účinky (viz bod 4.2).

Záchvaty křečí

Expozice amifampridinu je spojována se zvýšeným rizikem epileptických záchvatů. Riziko záchvatů je závislé na dávce a je zvýšené u pacientů s rizikovými faktory, které snižují epileptický práh, včetně podávání v kombinaci s dalšími léčivými přípravky známými tím, že epileptický práh snižují (viz bod 4.5). V případě záchvatu je třeba léčbu přerušit.

Karcinogenní riziko

V 2leté dietární studii kancerogenity byly u potkanů léčených amifampridinem pozorovány benigní a maligní schwannomy (viz bod 5.3). Amifampridin nebyl genotoxický ve standardní baterii testů *in vitro* a *in vivo*. Korelace mezi použitím amifampridinu a vznikem tumorů u člověka není v současnosti známá.

Většina schwannomů je benigních a asymptomatických. Mohou být přítomny na mnoha místech, proto se klinické projevy mohou lišit. Diagnóza schwannomu se má zvažovat u pacientů, kteří vykazují příznaky jako hmatný útvar, který je bolestivý při palpaci, nebo symptomy podobné kompresivní neuropatii. Schwannomy jsou obecně pomalu rostoucí a mohou být měsíce až roky asymptomatické. Prospěch pokračující léčby amifampridinem je nutné přezkoumat u každého pacienta, u něhož se objeví schwannom.

Amifampridin je nutno používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem schwannomů, jako jsou pacienti s takovými tumory, neurofibromatózou typu 2 nebo schwannomatózou v anamnéze.

Srdeční účinky

Klinické a elektrokardiografické (EKG) sledování je indikováno při zahájení léčby a poté každoročně. V případě známek a příznaků svědčících o srdečních arytmiích je třeba okamžitě provést EKG.

Souběžná onemocnění

Pacienti musí být upozorněni, aby informovali každého lékaře, kterého navštíví, že užívají tento léčivý přípravek, neboť může být nezbytné pečlivé sledování současně probíhajícího onemocnění, obzvláště astmatu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Léčivé přípravky eliminované metabolismem nebo aktivní sekrecí

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích amifampridinu na metabolismus nebo aktivní sekreci jiných léčivých přípravků. Pacientům se souběžnou léčbou léčivými přípravky eliminovanými prostřednictvím metabolismu nebo aktivní sekrecí je tedy třeba věnovat zvláštní péči. Doporučuje se sledování, pokud je možné. Je-li to nezbytné, má být dávka souběžně podávaného léčivého přípravku upravena. Souběžné podávání léčivých přípravků s úzkým terapeutickým oknem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Látky, které jsou silnými inhibitory enzymů metabolizujících léčivé přípravky (viz bod 5.2)

Není pravděpodobné, že by účinné inhibitory enzymů cytochromu P450 (CYP450), např. cimetidin či ketokonazol, inhibovaly metabolismus amifampridinu zprostředkovaný lidskými enzymy N-acetyltransferázami (NAT) a způsobovaly tak zvýšenou expozici amifampridinu. Výsledky z *in vitro* studie inhibice CYP450 naznačují, že není pravděpodobné, že by amifampridin hrál roli v na metabolismu založených klinických lékových interakcích souvisejících s inhibicí metabolismu současně podávaných léčivých přípravků zprostředkovaného CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4. Nicméně má být při zahájení léčby účinnými inhibitory enzymů nebo renálních transportérů u pacientů pečlivě sledován výskyt nežádoucích účinků. Je-li léčba účinnými inhibitory přerušena, má být u pacientů sledována účinnost, neboť může být nutné zvýšit dávku amifampridinu.

Látky, které jsou silnými induktory enzymů metabolizujících léčivé přípravky (viz bod 5.2)

Výsledky z *in vitro* studií naznačují nízký potenciál k lékovým interakcím způsobeným indukcí enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 navozenou amifampridinem.

Farmakodynamické interakce

Na základě farmakodynamických vlastností amifampridinu je souběžné užívání se sultopridem nebo jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že způsobují prodloužení QT intervalu (např. disopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicin a ketokonazol), kontraindikováno, neboť tato kombinace může vést ke zvýšenému riziku ventrikulární tachykardie, zejména typu torsade de pointes (viz body 4.3 a 5.1).

Kombinace vyžadující bezpečnostní opatření pro použití

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že snižují epileptický práh

Současné používání amifampridinu a látek, o kterých je známo, že snižují epileptický práh, může vést ke zvýšení rizika záchvatů. Rozhodnutí podávat souběžně prokonvulzivní látky nebo látky snižující práh vzniku křečí je třeba pečlivě zvážit s ohledem na závažnost doprovodných rizik. Tyto látky zahrnují většinu antidepresiv (tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory vychytávání serotoninu), neuroleptika (fenothiaziny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol (viz body 4.4 a 5.1).

Kombinace, které je třeba zvážit

Léčivé přípravky s atropinovými účinky

Souběžné podávání přípravku amifampridin a léčivých přípravků s atropinovými účinky může snížit účinek obou léčivých látek a je třeba jej zvážit. Léčivé přípravky s atropinovými účinky zahrnují

tricyklická antidepresiva, většinu H1 atropinových antihistaminik, anticholinergika, antiparkinsonika, atropinová spasmolytika, disopyramid, fenothiazinová neuroleptika a klozapin.

Léčivé přípravky s cholinergními účinky

Souběžné podávání přípravku amifampridin a léčivých přípravků s cholinergními účinky (např. přímých nebo nepřímých inhibitorů cholinesterázy) může vést ke zvýšení účinků obou přípravků a je třeba je zvážit.

Léčivé přípravky obsahující nedepolarizující svalová relaxancia

Souběžné podávání přípravku amifampridin a léčivých přípravků s účinky nedepolarizujících svalových myorelaxancií (např. mivakurium, piperkurium) může vést ke snížení účinků obou přípravků a je třeba je zvážit.

Léčivé přípravky obsahující depolarizující svalová relaxancia

Souběžné podávání přípravku amifampridin a léčivých přípravků s účinky depolarizujících svalových myorelaxancií (např. suxamethonium) může vést ke snížení účinků obou přípravků a je třeba je zvážit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek FIRDAPSE nemá být během těhotenství podáván. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem FIRDAPSE používat účinnou antikoncepci. Pro amifampridin nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje o expozici v těhotenství. U králíků bylo prokázáno, že amifampridin nemá žádný vliv na životaschopnost embryí a plodů a jejich vývoj, u potkanů však došlo ke zvýšení počtu matek předčasně vrhnoucích mláďata (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se amifampridin vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje o reprodukci u zvířat prokázaly přítomnost amifampridinu v mléku laktujících matek. Hodnocení kojených novorozených zvířat neprokázala známky nežádoucích účinků po expozici amifampridinu v mateřském mléku. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku FIRDAPSE.

Fertilita

K dispozici jsou neklinické údaje o bezpečnosti s ohledem na účinky amifampridinu na rozmnožovací funkce. V neklinických studiích s amifampridinem nebyly pozorovány škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k nežádoucím účinkům, jako je ospalost, závratě, záchvaty křečí a rozmazané vidění, může mít amifampridin mírný až středně výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou parestezie (jako je periferní a peribukální parestezie) a gastrointestinální poruchy (jako je epigastralgie, průjem, nauzea a bolest břicha). Intenzita a výskyt většiny nežádoucích účinků jsou závislé na dávce přípravku.

Tabulka 1 níže uvádí seznam nežádoucích účinků hlášených u přípravku amifampridin.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Frekvence jsou odhadnuty podle klinické studie pro vyhodnocení účinků amifampridinu podávaného jednorázově v dávce 30 mg nebo 60 mg zdravým dobrovolníkům na srdeční repolarizaci.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku FIRDAPSE

MedDRA Třída orgánových systémů	MedDRA Preferovaný název	Frekvence
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku, úzkost	Není známo
Poruchy nervového systému	Křeče, chorea, myoklonie, ospalost, slabost, únava, bolest hlavy	Není známo
	Závratě ¹ , hypestezie ¹ , parestezie ¹	Velmi časté
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Není známo
Srdeční poruchy	Poruchy srdečního rytmu, palpitace	Není známo
Cévní poruchy	Raynaudův syndrom	Není známo
	Chladné končetiny ¹	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchiální hypersekrece, astmatický záchvat u astmatiků nebo pacientů s astmatem v anamnéze, kašel	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Orální hypestezie ¹ , orální parestezie ¹ , periferní a peribukální parestezie, nauzea ¹	Velmi časté
	Bolest břicha	Časté
	Průjem a epigastralgie	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny jaterních enzymů (aminotransferáz)	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hyperhidróza ¹ , studený pot ¹	Velmi časté

¹ Nežádoucí účinky hlášené v klinické studii hodnotící účinky amifampridinu podávaného jednorázově v dávce 30 mg nebo 60 mg zdravým dobrovolníkům na srdeční repolarizaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Projevy akutního předávkování zahrnují zvracení a bolest břicha. V případě předávkování má pacient přerušit léčbu. Není známo žádné specifické antidotum. Podpůrnou péčí je třeba poskytnout podle klinického stavu, včetně pečlivého sledování vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX05.

Mechanismus účinku

Amifampridin blokuje draselné kanály závislé na napětí, a tím prodlužuje presynaptickou depolarizaci buněčné membrány. Prodloužením akčního potenciálu zvyšuje přenos vápníku do nervových zakončení. Výsledné zvýšení koncentrací vápníku uvnitř buněk posiluje exocytózu měchýřků obsahujících acetylcholin, což postupně zvyšuje neuromuskulární přenos.

To zlepšuje svalovou sílu a amplitudy klidového sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP) s celkově pozorovaným průměrným rozdílem 1,69 mV (95% CI 0,60 až 2,77).

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický profil amifampridinu byl zkoumán pro celou řadu dávek. Prospektivní, placebem kontrolovaná randomizovaná studie s 26 pacienty s Lambert-Eatonovým myastenickým syndromem (LEMS) zaznamenala klinickou účinnost amifampridinu ve standardní doporučené maximální dávce 60 mg/den (Sanders *et al* 2000). Dvě další studie s celkem 57 pacienty s LEMS přinesly údaje o vyšších dávkách amifampridinu. McEvoy *et al* 1989 přinesl údaje z krátkodobé studie s 12 pacienty s LEMS, která prokázala, že podávání amifampridinu v dávkách do 100 mg/den po dobu 3 dnů bylo účinné v léčbě autonomních a motorických symptomů LEMS. Sanders *et al* 1998 předložil údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby amifampridinem v dávkách do 100 mg/den u 45 pacientů s LEMS, kteří byli léčeni v průměru 31 měsíců. Za výjimečných okolností mohou být vyšší dávky až do maxima 80 mg/den přínosem, jsou-li podávány za náležitých bezpečnostních sledování. Doporučuje se, aby titrace dávky od 60 mg/den do 80 mg/den byla prováděna v 5mg přírůstcích každých 7 dní. Postupné zvyšování dávky je třeba přerušit, jsou-li pozorovány jakékoli nežádoucí účinky nebo EKG abnormality.

Na základě jednorázového podání 30 mg nebo 60 mg amifampridin-fosfátu zdravým dobrovolníkům byla hodnocena závislost QTc na farmakokinetických faktorech, vypovídající o účinku koncentrace amifampridinu na srdeční repolarizaci. Toto hodnocení bylo provedeno v rámci randomizované, dvojitě zaslepené zkřížené studie fáze I, jejímž cílem bylo určení vlivu amifampridin-fosfátu podávaného v těchto dávkách na EKG ve srovnání s placebem a moxifloxacinem (pozitivní kontrola) u pomalu acetylujících zdravých mužů a žen (n = 52). Při měření srdeční frekvence a doby trvání intervalů PR a QRS nebyly zjištěny žádné účinky amifampridin-fosfátu na srdeční frekvenci, atrioventrikulární převod nebo srdeční depolarizaci. U žádného subjektu se po podání amifampridin-fosfátu nevyskytly nové, klinicky významné morfologické změny na EKG. Na základě hodnocení intervalu QTc nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky amifampridin-fosfátu na srdeční repolarizaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná vyřazovací studie pro vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti amifampridin-fosfátu u pacientů s LEMS byla provedena u dospělých pacientů ve věku 18 let nebo starších (n=26). U pacientů byla udržována stabilní dávka a frekvence podávání amifampridin-fosfátu po dobu alespoň 7 dní před randomizací. V této čtyřdenní studii byli pacienti v den 0 randomizováni (1:1) do skupiny s amifampridin-fosfátem (v optimální dávce pro pacienta) nebo do skupiny s placebem. Výchozí posouzení bylo stanoveno v den 0. Primárním cílovým parametrem byla změna od výchozí hodnoty (change from baseline, CFB) ve skóre celkového dojmu pacienta (Patient (Subject) Global Impression, SGI) a kvantitativního skóre myasthenia gravis (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) v den 4. Sekundárním parametrem účinnosti byla změna oproti výchozí hodnotě u skóre CGI-I ve dni 4, které bylo určeno ošetřujícím lékařem. Pacientům bylo dovoleno užívat stabilní dávky periferně účinkujících inhibitorů cholinesterázy nebo kortikosteroidy. Pacienti současně užívající imunomodulační léčiva (např. azathioprin, mykofenolát, cyklosporin), rituximab, intravenózně

podávaný imunoglobulin G a pacienti podstupující plazmaferézu byli ze studie vyloučeni. Medián věku pacientů byl 55,5 let (rozmezí: 31 až 75 let) a 62 % byly ženy a 38 % byli muži.

Po 4denním dvojitém zaslepeném období s přerušením si pacienti léčení amifampridin-fosfátem udrželi svalovou sílu oproti pacientům léčeným placebem, u kterých se projevilo zhoršení svalové síly. Pozorovaný průměrný rozdíl v celkovém skóre QMG a změna SGI oproti výchozímu skóre mezi jednotlivými léčbami byla -6,54 (95% CI: -9,78, -3,29; $p=0,0004$) a 2,95 (95% CI: 1,53, 4,38; $p=0,0003$), obě hodnoty statisticky významné ve prospěch amifampridin-fosfátu. Kromě toho prokázalo CGI-I skóre v den 4 určené lékařem významné zlepšení u pacientů užívajících amifampridin-fosfát ve srovnání s placebem ($p=0,0020$).

Souhrn změn primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti oproti výchozímu stavu

Hodnocení	Amifampridin (n=13)	Placebo (n=13)
QMG skóre^a		
LS průměr ^d	0,00	6,54
Odchylka LS průměru (95% CI)	-6,54 (-9,78; -3,29)	
p-hodnota ^d	0,0004	
SGI skóre^b		
LS průměr ^d	-0,64	-3,59
Odchylka LS průměru (95% CI)	2,95 (1,53; 4,38)	
p-hodnota ^d	0,0003	
CGI-I skóre^c		
Průměr (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-hodnota ^e	0,0020	

^a Celkový rozsah QMG skóre 0–39, 13 položek, 0–3 body v každém testu. Více bodů = horší příznaky.

^b SGI je 7bodová stupnice, která hodnotí celkový dojem účinků hodnocené léčby (1=hrozný až 7=nadšen(a)).

^c CGI-I je 7bodová stupnice na základě změn příznaků, chování a funkčních schopností (1=velké zlepšení až 7=velké zhoršení).

^d CFB pro celkové skóre QMG byla modelována jako odpověď s pevnými podmínkami účinků pro léčbu a skóre QMG ve výchozím stavu.

^e p-hodnota pro rozdíly v léčbě na základě Wilcoxon rank sum testu.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaný amifampridin se u člověka rychle absorbuje a vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo do 0,6 až 1,3 hodiny (průměrné hodnoty).

U člověka jsou rychlost a rozsah absorpce amifampridinu ovlivněny potravou (viz tabulka 2). Při podání amifampridin-fosfátu s jídlem bylo zaznamenáno snížení C_{max} a AUC a zvýšení doby do dosažení maximálních koncentrací v plazmě. Dvojnásobné zvýšení doby k dosažení C_{max} (T_{max}) bylo pozorováno za přítomnosti jídla. Podobně C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ byly větší při podání nalačno než při podání s jídlem. Celkově jídlo zpomalovalo a snižovalo absorpci amifampridinu při snížení expozice u C_{max} v průměru o ~44 % a snížilo expozici u AUC o ~20 % na základě poměrů geometrických průměrů (od jídla do lačnění).

Ve studii zkoumající vliv potravy byly mezi subjekty zaznamenány 3-4násobné rozdíly ve zdánlivém terminálním poločase eliminace v plazmě. Na základě vylučování nemetabolizovaného amifampridinu a hlavního 3-N-acetylovaného metabolitu amifampridinu v moči je biologická dostupnost přibližně 93-100%.

Tabulka 2: Farmakokinetické parametry amifampridinu u subjektů po jídle a nalačno po podání jednorázové perorální dávky amifampridin-fosfátu

Amifampridin 20 mg	C_{max} (ng/ml) průměr (SD); rozmezí	AUC_{0-∞} (ng·h/ml) průměr (SD); rozmezí	T_{max} (hod.) průměr (SD); rozmezí	t_{1/2} (hod.) průměr (SD); rozmezí
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
Po jídle* (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

* Požití standardizovaného jídla s vysokým obsahem tuku

U zdravých dobrovolníků ve studii byla systémová expozice amifampridinu významně ovlivněna celkovou metabolickou aktivitou (acetylací) enzymů NAT a typem genotypu NAT2. Geny NAT jsou vysoce polymorfní, což má za následek fenotypy s různou rychlostí acetylace, od pomalé k rychlé. Ve studii se zdravými dobrovolníky byli účastníci rozděleni na skupinu s rychlou (poměr kofein: metabolit >0,3) a pomalou acetylací (hodnota poměru <0,2). Při pomalé acetylaci byla expozice amifampridinu významně vyšší než při rychlé acetylaci. Mezi oběma skupinami byly zjištěny statisticky významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech amifampridinu (C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} a zdánlivá clearance), a to při všech dávkách. V této studii bylo při pomalé acetylaci zaznamenáno více nežádoucích účinků než při rychlé acetylaci. Bezpečnostní profil v této studii je konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů užívajících amifampridin.

Tabulka 3: Průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů amifampridinu u zdravých osob po jednorázové perorální dávce (5-30 mg) při pomalé a rychlé acetylaci

Dávka amifampridinu (mg)	5		10		20		30	
	Účastníci (N)	6	6	6	6	6	6	6
Rychlost acetylace	Rychle	Pomalou	Rychle	Pomalou	Rychle	Pomalou	Rychle	Pomalou
Průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů amifampridinu								
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} (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

Průměrná hodnota u poměru acetylace kofeinu u těchto 12 pacientů užívajících čtyři stoupající dávky činil 0,408 (rychlá) a 0,172 (pomalá acetylace).

Distribuce

Distribuce amifampridinu byla zkoumána u potkanů. Po perorálním podání radioaktivně značeného [¹⁴C] amifampridinu je radioaktivní materiál rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a široce distribuován po celém těle. Koncentrace v tkáních jsou většinou podobné jako koncentrace v plazmě

nebo vyšší; nejvyšší koncentrace se nacházejí ve vylučovacích orgánech (játrech, ledvinách a gastrointestinálním traktu) a některých žláзовých tkáních (slzných, slinných a slizničních žlázách, hypofýze a štítné žláze).

Biotransformace

In vitro a *in vivo* studie u člověka naznačují, že amifampridin je metabolizován na jediný hlavní 3-N-acetylovaný metabolit amifampridinu.

Eliminace

U člověka je 93,2 % až 100 % amifampridinu vyloučeno do moči do 24 hodin po podání dávky ve formě amifampridinu (19 %) a ve formě jejího 3-N-acetylovaného metabolitu amifampridinu (74,0 % až 81,7 %). Plazmatický eliminační poločas je přibližně 2,5 hodiny pro amifampridin a 4 hodiny pro 3-N-acetylovaný metabolit amifampridinu.

Celková clearance amifampridinu je převážně způsobena metabolismem N-acetylací a fenotyp acetylátoru má větší účinek na metabolismus jednotlivce a eliminaci amifampridinu, než má eliminace prostřednictvím funkce ledvin (viz tabulka 4).

Porucha funkce ledvin

Expozice amifampridinu byla obecně vyšší u subjektů s poruchou funkce ledvin než u subjektů s normální funkcí ledvin, nicméně fenotyp NAT2 měl větší účinek na expozici jednotlivců amifampridinu než stav funkce ledvin (viz tabulka 4). Expozice amifampridinu prostřednictvím $AUC_{0-\infty}$ byla až 2krát vyšší u pomalých acetylátorů a až 3krát vyšší u rychlých acetylátorů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Expozice prostřednictvím C_{max} byla marginálně ovlivněna poruchou funkce ledvin bez ohledu na stav acetylce.

Naproti tomu hladiny expozice 3-N-acetyl metabolitu byly postiženy ve větší míře poruchou funkce ledvin, než tomu bylo u amifampridinu. Expozice 3-N-acetyl metabolitu prostřednictvím $AUC_{0-\infty}$ byla až 6,8krát vyšší u pomalých acetylátorů a až 4krát vyšší u rychlých acetylátorů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Expozice prostřednictvím C_{max} byla jen marginálně ovlivněna poruchou funkce ledvin bez ohledu na stav acetylce. Přestože je metabolit inaktivní v draslíkových kanálech, potenciální účinky mimo cíl jsou díky akumulaci neznámé.

Tabulka 4: Průměrné FK parametry amifampridinu u subjektů s normální funkcí ledvin a subjektů s poruchou funkce ledvin po jednorázovém podání perorální dávky (10 mg) u fenotypů pomalých a rychlých acetylátorů

Stav funkce ledvin	Normální		Lehká porucha		Středně těžká porucha		Těžká porucha	
	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotyp NAT2	Rychlý	Pomalý	Rychlý	Pomalý	Rychlý	Pomalý	Rychlý	Pomalý
Průměrné FK parametry amifampridinu								
$AUC_{0-\infty}$ (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

Stav funkce ledvin	Normální		Lehká porucha		Středně těžká porucha		Těžká porucha	
	$t_{1/2}$ (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64
Průměrné FK parametry 3-N-acetyl amifampridinu								
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

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o farmakokinetice amifampridinu u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o farmakokinetice amifampridinu u pediatrických pacientů (viz bod 4.2).

Vliv věku na farmakokinetiku amifampridinu nebyl zkoumán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V bezpečnostních farmakologických studiích u potkanů nebyly u dávek až do 10 mg/kg pozorovány žádné účinky na respirační systém nebo na centrální nervový systém u dávek až do 40 mg/kg.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů byly pozorovány účinky na centrální a autonomní nervový systém, zvýšení hmotnosti jater a ledvin a účinky na srdce (atrioventrikulární blok druhého stupně). Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebyly prokázány žádné bezpečnostní hranice pro expozici lidí.

Ve 2leté studii dietarání kancerogenity u potkanů amifampridin způsoboval malá, ale statisticky významná zvýšení incidence schwannomů u obou pohlaví související s dávkou a endometriální karcinomy u samic. Klinický význam těchto výsledků není znám.

Amifampridin nebyl ve standardní sérii testů *in vitro* a *in vivo* genotoxický.

Byly provedeny studie na zvířatech hodnotící reprodukční a vývojovou toxicitu amifampridinu v dávkách do 75 mg/kg/den u potkanů a králíků. U potkanů neměl amifampridin podávaný v dávkách do 75 mg/kg/den žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců a samic a nebyl pozorován žádný vliv na postnatální vývoj fertility u potomků léčených zvířat. V perinatální/postnatální reprodukční studii bylo u potkanů, jimž byl podáván amifampridin, pozorováno na dávce závislé procentuální zvýšení počtu matek s předčasně narozenými potomky (o 16,7-20 %) při dávkách 22,5 mg/kg/den a 75 mg/kg/den (1,1 a 2,7krát vyšších než je dávka 80 mg denně u člověka podle C_{max}). V podobné studii na březích králíků však nebyl pozorován žádný vliv na životaschopnost plodů a embryí při hodnocení těsně před porodem a dávkách do 57 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Kalcium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované jednodávkové termoformované blistry (termoformované Al-PVC/PVDC laminátové blistry) obsahující 10 tablet.

Jedna krabička obsahuje 100 tablet v 10 blistrech, jeden obsahuje 10 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/601/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. prosince 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle článku 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci předloží pravidelně jednou ročně nové informace týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku u pacientů s Lambert-Eatonovým myastenickým syndromem (LEMS).	Ročně, současně s předložením aktualizovaných zpráv o bezpečnosti.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FIRDAPSE 10 mg tablety
amifampridinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amifampridini phosphas odpovídající amifampridinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/601/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FIRDAPSE

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Perforované jednodávkové termoformované blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FIRDAPSE 10 mg tablety
amifampridinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

B: PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

FIRDAPSE 10 mg tablety amifampridinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je FIRDAPSE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete FIRDAPSE užívat
3. Jak se FIRDAPSE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak FIRDAPSE uchovávat.
6. Obsah balení a další informace

1. Co je FIRDAPSE a k čemu se používá

Přípravek FIRDAPSE je určen k léčbě příznaků onemocnění nervů a svalů nazvaného Lambert-Eatonův myastenický syndrom neboli LEMS u dospělých. Toto onemocnění je poruchou postihující přenos nervových impulsů do svalů a vedoucí ke svalové slabosti. Může se vyskytovat s určitými druhy nádorů (paraneoplastické formy LEMS) nebo při nepřítomnosti těchto nádorů (neparaneoplastické formy LEMS).

U pacientů trpících tímto onemocněním se chemická látka zvaná acetylcholin, která zprostředkovává přenos nervových impulsů do svalů, neuvolňuje normálním způsobem a sval nedostává některé nebo žádné nervové impulsy.

Přípravek FIRDAPSE působí tak, že zvyšuje uvolňování acetylcholinu a pomáhá svalům přijímat nervové impulsy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete FIRDAPSE užívat

Neužívejte přípravek FIRDAPSE

- jestliže jste alergický(á) na amifampridin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte neléčené astma,
- jestliže máte epilepsii,
- v kombinaci s léky, které mohou změnit elektrickou aktivitu Vašeho srdce (prodloužení QT intervalu – zjištěitelné na elektrokardiogramu), jako jsou:
 - o sultoprid (lék předepisovaný k léčbě určitých poruch chování u dospělých),
 - o antiarytmika (lék k léčbě poruch srdečního rytmu, např. disopyramid),

- o léky k léčbě poruch trávení (např. cisaprid, domperidon),
- o léky k léčbě infekcí – antibiotika (např. rifampicin) a antimykotika (k léčbě plísňových onemocnění, např. ketokonazol).
- v kombinaci s léky s terapeutickou dávkou blízkou maximální bezpečné dávce,
- jestliže jste se narodil(a) se srdečními problémy (vrozené QT syndromy).

Máte-li jakékoli pochybnosti, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku FIRDAPSE se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.

Informujte svého lékaře, pokud máte

- astma,
- záchvaty (křeče) v anamnéze,
- potíže s ledvinami,
- potíže s játry.

Váš lékař bude pečlivě sledovat, jak na Vás přípravek FIRDAPSE působí, a může změnit dávku léků, které užíváte. Váš lékař bude také sledovat Vaše srdce při zahájení léčby a rovněž každý následující rok.

Jestliže máte LEMS, avšak nemáte žádný nádor, Váš lékař provede před zahájením léčby důkladné zhodnocení možného rizika nádoru s přípravkem FIRDAPSE.

Informujte každého lékaře, kterého navštívíte, že užíváte přípravek FIRDAPSE.

Ukončete léčbu a okamžitě se porad'te se svým lékařem v případě:

- záchvatů (křečí),
- astmatu.

Další léčivé přípravky a přípravek FIRDAPSE

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou vzájemně reagovat s přípravkem FIRDAPSE, pokud jsou užívány souběžně. Následující léky nesmí být užívány v kombinaci s přípravkem FIRDAPSE:

- léky, které mohou změnit elektrickou aktivitu srdce (prodloužení QT intervalu – detekovatelné na elektrokardiogramu), např. sultoprid, disopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicin a ketokonazol (viz „Neužívejte přípravek FIRDAPSE“)

Je obzvláště důležité informovat Vašeho lékaře, jestliže užíváte nebo plánujete začít užívat následující léky:

- léky k léčbě malárie (např. halofantrin a meflochin),
- tramadol (lék proti bolesti),
- antidepressiva – tricyklická antidepressiva (např. klomipramin, amoxapin), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (např. citalopram, dapoxetin) a atypická antidepressiva (např. bupropion),
- léky k léčbě duševních problémů (např. haloperidol, karbamazepin, chlorpromazin, klozapin),
- léky k léčbě Parkinsonovy choroby – anticholinergika (např. trihexyfenidyl, mesylát), inhibitory MAO-B (např. selegilin, deprenyl), inhibitory COMT (např. entakapon),
- léky k léčbě alergií – antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, cimetidin),
- léky na uvolnění svalů – (např. mivakurium, piperkurium, suxamethonium),
- sedativa (uklidňující přípravky, např. barbituráty).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat

Neužívejte přípravek FIRDAPSE, jestliže jste těhotná. Během léčby musíte používat účinnou antikoncepci. Jestliže během léčby zjistíte, že jste těhotná, okamžitě informujte svého lékaře.

Není známo, zda se přípravek FIRDAPSE vylučuje do lidského mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem o rizicích a přínosech pokračujícího užívání přípravku FIRDAPSE během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento lék může vyvolat ospalost, závratě, záchvaty (křeče) a rozmazané vidění, což může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, objeví-li se u Vás některý z těchto nežádoucích účinků.

3. Jak se FIRDAPSE užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka, kterou máte užívat, je stanovena Vaším lékařem na základě intenzity Vašich příznaků a genetických faktorů. Tato dávka je přizpůsobena právě Vám.

Počáteční dávka je 5 mg amifampridinu (půl tablety) třikrát denně (tj. 15 mg/den). Váš lékař může tuto dávku pomalu zvyšovat, nejprve na 5 mg (půl tablety) čtyřikrát denně (tj. 20 mg/den). Poté může Váš lékař pokračovat ve zvyšování celkové denní dávky přidáváním 5 mg (půl tablety) denně, a to každé 4 nebo 5 dní.

Maximální doporučená dávka přípravku je 60 mg/den (tj. celkem šest tablet užívaných v intervalech během dne). Celkové denní dávky nad 20 mg mají být rozděleny do dvou až čtyř dílčích dávek. Jednotlivá dávka nemá překročit 20 mg (dvě tablety).

Tablety mají půlicí rýhu, která umožňuje jejich rozlomení napůl. Tablety mají být polykány s trochou vody a užívají se při jídle.

Pacienti s potížemi s játry / ledvinami:

Přípravek FIRDAPSE má být u pacientů s onemocněním jater nebo ledvin užíván s opatrností. Počáteční dávka 5 mg (půl tablety) přípravku FIRDAPSE denně je doporučována u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater nebo ledvin je doporučována počáteční dávka 10 mg (5 mg dvakrát denně) přípravku FIRDAPSE denně. U těchto pacientů má být dávka přípravku FIRDAPSE zvyšována pomaleji než u pacientů bez poškození jater nebo ledvin, tj. s dávkami zvyšovanými o 5 mg každých 7 dní. Jestliže se objeví jakékoli nežádoucí účinky, poraďte se prosím se svým lékařem, neboť možná bude nutné zastavit zvyšování dávek.

Jestliže jste užil(a) více přípravku FIRDAPSE, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku FIRDAPSE, než jste měl(a), můžete trpět zvracením nebo bolestmi břicha. Pokud se u Vás kterékoliv z těchto příznaků objeví, informujte neprodleně svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít FIRDAPSE

Jestliže jste zapomněl(a) užít FIRDAPSE, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, ale pokračujte v užívání tak, jak Vám předepsal Váš lékař.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek FIRDAPSE

Je-li léčba ukončena, můžete pociťovat příznaky, jako jsou únava, zpomalené reflexy a zácpa. Neukončujte léčbu bez porady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ukončete léčbu a okamžitě se poradte se svým lékařem v případě:

- záchvatů (křečí),
- astmatu.

Velmi časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 z 10 lidí, jsou:

- brnění a znečítlivění kolem úst a končetin (například nohy a ruce),
- oslabené vnímání dotyku a čítí,
- pocit na zvracení,
- závratě,
- nadměrné pocení, studený pot.

Časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout až 1 z 10 lidí, jsou:

- bolest břicha,
- chladné ruce a nohy.

Další nežádoucí účinky

Intenzita a výskyt většiny nežádoucích účinků závisí na dávce, kterou užíváte. Hlášeny byly rovněž následující nežádoucí účinky (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- Raynaudův syndrom (onemocnění krevního oběhu postihující prsty rukou a nohou),
- průjem,
- záchvaty (křeče),
- kašel, nadměrný nebo vazký hlen v dýchacích cestách, astmatický záchvat u pacientů s astmatem nebo u pacientů s astmatem v anamnéze,
- rozmazané vidění,
- poruchy srdečního rytmu, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (bušení srdce)
- slabost, únava, bolest hlavy,
- úzkost, poruchy spánku, ospalost,
- chorea (porucha pohybů), myoklonie (svalové záškuby),
- zvýšení určitých jaterních enzymů (aminotransferáz) pozorované v krevních testech,

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak FIRDAPSE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „Použitelné do/EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co FIRDAPSE obsahuje

- Léčivou látkou je amifampridinum. Jedna tableta obsahuje amifampridini phosphas odpovídající amifampridinum 10 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý a kalcium-stearát.

Jak FIRDAPSE vypadá a co obsahuje toto balení

Bílá, kulatá tableta, plochá na jedné straně, s půlicí rýhou na druhé straně.

Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

Perforované jednodávkové termoformované blistry (termoformované Al-PVC/PVDC laminátové blistry) obsahující 10 tablet.

Jedna krabička obsahuje 100 tablet v 10 blistrech, jeden obsahuje 10 tablet..

Držitel rozhodnutí o registraci

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgie

Výrobci

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.