

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alleformodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder amifampridinphosphat svarende til 10 mg amifampridin.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvid, rund tablet med én flad side og delekærv på den anden side.
Tabletterne kan deles i to lige store halvdele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptombehandling af Lambert-Eatons syndrom hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal indledes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

FIRDAPSE bør gives i doser fordelt på tre til fire gange pr. dag. Den anbefalede startdosis er på 15 mg amifampridin om dagen, som kan øges med 5 mg hver 4. eller 5. dag til maksimalt 60 mg pr. dag. En enkelt dosis bør ikke overstige 20 mg.

Tabletterne skal indtages sammen med mad. Yderligere oplysninger om biotilgængeligheden af amifampridin indtaget fastende og efter fødeindtagelse, se pkt. 5.2.

Hvis behandling seponeres, kan patienter opleve nogle af symptomerne på LEMS.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

FIRDAPSE bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der anbefales en startdosis på 5 mg amifampridin (en halv tablet) en gang daglig til patienter med moderat eller stærkt nedsat nyre- eller leverfunktion. Der anbefales en startdosis på 10 mg amifampridin (5 mg to gange) daglig til patienter med lettere nedsat nyre- eller leverfunktion. Disse patienter bør titreres langsommere end patienter uden nedsat nyre- eller leverfunktion, og doserne bør øges med 5 mg hver 7. dag. Såfremt der opstår bivirkninger, bør dosisøgningen afbrydes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

FIRDAPSEs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-17 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Epilepsi

Ukontrolleret astma

Samtidig brug af sultoprid (se pkt. 4.5 og 5.1)

Samtidig brug af lægemidler med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.5)

Samtidig brug af lægemidler, der vides at have potentiale for at kunne forårsage QTc-forlængelse

Hos patienter med medfødt QT-syndrom (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyre- og leverfunktion

Amifampridins farmakokinetik er blevet vurderet i et fase I-studie med en enkelt dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion. I lyset af risikoen for markant øget eksponering over for lægemidler bør patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion overvåges nøje. Amifampridin-dosis bør titreres langsommere hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion end hos patienter med normal nyre- og leverfunktion. Såfremt der opstår bivirkninger, bør dosistitreringen i opadgående retning afbrydes (se pkt. 4.2).

Krampeanfald

Indtagelse af amifampridin er forbundet med øget risiko for epileptiske anfald. Risikoen for anfald er dosisafhængig og vokser hos patienter med risikofaktorer, der sænker krampetærsklen, herunder brug i kombination med andre lægemidler, der er kendt for at sænke krampetærsklen (se pkt. 4.5). Behandlingen bør seponeres, hvis et anfald indtræder.

Risiko for karcinogenicitet

I et 2-årig diætisk karcinogenicitetsstudie blev der observeret benigne og maligne schwannomer hos rotter, der blev behandlet med amifampridin (se pkt. 5.3). Amifampridin var ikke genotoksisk i et standardbatteri af *in vitro* og *in vivo* tests. Korrelationen mellem brug af amifampridin og udvikling af tumorer hos mennesker er i øjeblikket ukendt.

De fleste schwannomer er benigne og asymptomatiske. De kan forekomme mange steder, og derfor kan den kliniske præsentation være forskellig. En schwannomdiagnose bør overvejes hos patienter med symptomer som f.eks. en udfyldning, der er smertefuld ved palpation, eller symptomer, som svarer til kompressionsneuropati. Schwannomer er generelt langsomt voksende og kan være tilstede i måneder til år uden at give symptomer. Fordelen ved fortsat behandling med amifampridin skal evalueres for alle patienter, som udvikler et schwannom.

Amifampridin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med en øget risiko for schwannom, som f.eks. patienter med tidligere anamnese med sådanne tumorer, neurofibromatose type 2 eller schwannomatose.

Kardiale virkninger

Klinisk overvågning og overvågning via elektrokardiogram (EKG) er indiceret ved behandlingens start og derefter en gang om året. Opstår der tegn og symptomer på hjertearytmi, skal der straks tages et EKG.

Ledsagende sygdomme

Patienterne skal informeres om, at de skal oplyse til alle læger, de kontakter, at de tager dette lægemiddel, da en nøje overvågning af en ledsagende sygdom, navnlig astma, kan være nødvendig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Lægemidler, der elimineres via metabolisme eller aktiv sekretion

Der foreligger ingen data om amifampridins virkning på andre lægemidlers metabolisme eller aktive sekretion. Der bør således udvises særlig opmærksomhed hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, der elimineres via metabolisme eller aktiv sekretion. Overvågning tilrådes, hvor det er muligt. Dosen af de lægemidler, der gives samtidig, skal om nødvendigt tilpasses. Samtidig brug af lægemidler med et snævert terapeutisk indeks er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Stoffer, der er potente inhibitorer af enzymer, der metaboliserer lægemidler (se pkt. 5.2).

Potente CYP-enzymhæmmere som f.eks. cimetidin og ketoconazol vil sandsynligvis ikke hæmme metabolismen af amifampridin via humane N-acetyltransferase-enzym (NAT'er) og dermed forårsage en øget eksponering for amifampridin. Resultaterne fra studiet af CYP-hæmning *in vitro* tyder på, at amifampridin sandsynligvis ikke vil spille nogen rolle for interaktioner mellem lægemidler relateret til hæmning af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4-metabolisme af samtidigt administrerede lægemidler. Uanset dette bør patienterne monitoreres nøje for bivirkninger, når behandlingen med en potent enzymhæmmer eller renal transporter-hæmmer indledes. Hvis behandlingen med en potent enzymhæmmer seponeres, bør patienterne overvåges, da en forøgelse af amifampridin-dosis kan være nødvendig.

Stoffer, der er potente induktorer af enzymer, der metaboliserer lægemidler (se pkt. 5.2).

Resultaterne af *in vitro*-studier tyder på, at der lavt potentiale for lægemiddelinteraktioner som følge af amifampridins enzyminduktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

Farmakodynamiske interaktioner

På grundlag af amifampridins farmakodynamiske egenskaber er samtidig brug af sultoprid eller andre lægemidler, som vides at forårsage QT-forlængelse (f.eks. disopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicin og ketoconazol) kontraindiceret, da kombinationen kan medføre øget risiko for ventrikulær takykardi, navnlig *torsades de pointes* (se pkt. 4.3 og 5.1).

Kombinationer, der kræver sikkerhedsforanstaltninger

Lægemidler, der er kendt for at sænke krampetærsklen

Samtidig brug af amifampridin og stoffer, der er kendt for at sænke krampetærsklen, kan medføre en øget risiko for anfald. Beslutningen om at give prokonvulsive lægemidler eller lægemidler, der sænker krampetærsklen, samtidig, bør overvejes nøje i lyset af sværhedsgraden af de dermed forbundne risici. Disse lægemidler omfatter de fleste antidepressiva (tricykliske antidepressiver, selektive serotoninoptagelseshæmmere), neuroleptika (phenothiaziner og butyrophenoner), mefloquin, bupropion og tramadol (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinationer, der skal tages i betragtning

Lægemidler med atropinlignende virkning

Samtidig brug af amifampridin og lægemidler med atropinlignende virkning kan nedsætte effekten af begge de aktive stoffer og bør tages i betragtning. Lægemidler med atropinlignende virkning omfatter tricykliske antidepressiver, de fleste H₁-atropinlignende antihistaminer, antikolinerge lægemidler, lægemidler mod parkinsonisme, atropinlignende antispasmodika, disopyramid, neuroleptika indeholdende phenothiaziner og clozapin.

Lægemidler med kolinerge virkninger

Samtidig brug af amifampridin og lægemidler med kolinerge virkninger (f.eks. direkte eller indirekte kolinesteraseinhibitorer) kan forårsage en øget virkning af begge lægemidler. Dette bør tages i betragtning.

Ikke depolariserende muskelafslappende lægemidler

Samtidig brug af amifampridin og lægemidler med ikke-depolariserende muskelafslappende virkninger (f.eks. mivacurium, pipercurium) kan forårsage en lavere effekt af begge lægemidler og bør tages i betragtning.

Depolariserende muskelafslappende lægemidler

Samtidig brug af amifampridin og lægemidler med depolariserende muskelafslappende virkninger (f.eks. suxamethonium) kan forårsage en lavere virkning af begge lægemidler og bør tages i betragtning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

FIRDAPSE bør ikke anvendes under graviditeten. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraseption under behandlingen med FIRDAPSE. Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data vedrørende anvendelse af amifampridin til gravide kvinder. Amifampridine har ikke udvist effekt på embryo-føtal levedygtighed og udvikling hos kaniner. Hos rotter er der imidlertid observeret en stigning i antallet af mødre, der fik dødfødt afkom (se pkt. 5.3).

Amning

Det er ukendt, om amifampridin udskilles i human mælk. Tilgængelige reproduktive data fra dyr har vist tilstedeværelse af amifampridin i mælk fra ammende mødre. Vurdering af amning af neo-natale dyr viste ingen indikation på bivirkninger under eksponering for amifampridin gennem brystmælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med FIRDAPSE skal seponeres/undgås, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ikke-kliniske sikkerhedsdata vedrørende virkningen af amifampridin på reproduktion. Der er ikke observeret nedsat fertilitet i ikke-kliniske studier med amifampridin (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grund af bivirkninger som f.eks. døsigthed, svimmelhed, anfald og sløret syn kan amifampridin have en mindre eller moderat virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er paræstesi (f.eks. perifer og peribukkal paræstesi) og gastrointestinale lidelser (f.eks. epigastralgi, diarré, kvalme og abdominalsmerter). Intensiteten og incidensen af de fleste bivirkninger er dosisafhængig.

Tabel 1 nedenfor viser de indberettede bivirkninger med amifampridin:

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppighed defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjældent ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

Hyppigheder blev estimeret baseret på et klinisk forsøg med det formål at evaluere virkningerne af amifampridin på kardial repolarisering ved en enkelt dosis på 30 mg eller 60 mg hos raske frivillige.

Tabel 1: Bivirkninger indberettet med FIRDAPSE

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	MedDRA Foretrukket term	Hyppighed
Psyriske forstyrrelser	Søvnforstyrrelser, angst	Ikke kendt
Nervesystemet	Kramper, chorea, myokloni, døsighed, svaghed, træthed, hovedpine	Ikke kendt
	Svimmelhed, hypæstesi ¹ , paræstesi ¹	Meget almindelig
Øjne	Sløret syn	Ikke kendt
Hjerte	Hjerterytmeforstyrrelser, palpitationer	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Raynauds syndrom	Ikke kendt
	Kolde ekstremiteter ¹	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Bronkial hypersekretion, astmaanfald hos astmapatienter eller patienter, der tidligere har haft astma, hoste	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Oral hypæstesi ¹ , oral paræstesi ¹ , perifer og peribucal paræstesi, kvalme ¹	Meget almindelig
	Mavesmerter	Almindelig
	Diarré, epigastralgi	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymniveauer (aminotransferaser)	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose ¹ , koldsved ¹	Meget almindelig

¹ Bivirkninger rapporteret i et klinisk forsøg med det formål at evaluere virkningerne af amifampridin på kardial repolarisering ved en enkelt dosis på 30 mg eller 60 mg hos raske frivillige.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. Symptomerne på akut overdosering omfatter opkastning og abdominalsmerter. I tilfælde af overdosering skal behandlingen seponeres. Der er ingen specifik

kendt antidot. Understøttende behandling bør gives som klinisk indiceret, herunder nøje monitorering af vitale tegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre lægemidler med virkning på nervesystemet ATC-kode: N07XX05.

Virkningsmekanisme

Amifampridin blokerer spændingsafhængige kaliumkanaler, hvorved den præsynaptiske depolarisering af cellemembranen forlænges. Forlængelse af den potentielle virkning øger transporten af calcium til nerveenderne. Den deraf følgende stigning i calciumkoncentrationerne inde i cellerne fremmer exocytose af acetylcholinholdige vesikler, hvilket igen øger den neuromuskulære transmission.

Det øger muskelstyrken og amplituden af det sammensatte motoriske muskelaktionspotentiale (CMAP) med en samlet vægtet gennemsnitsforskel på 1,69 mV (95 % CI 0,60 til 2,77).

Farmakodynamiske virkninger

Amifampridins farmakodynamiske profil er blevet undersøgt for en række doser. Et prospektivt, placebokontrolleret, randomiseret studie af 26 patienter med Lambert-Eatons syndrom viste en klinisk effekt for amifampridin ved den anbefalede maksimale standarddosis på 60 mg/dag (Sanders *et al* 2000). To yderligere studier omfattende i alt 57 patienter med Lambert-Eatons syndrom resulterede i data om højere doser af amifampridin. McEvoy *et al* 1989 rapporterede data fra et kort studie hos 12 patienter med Lambert-Eatons syndrom, der viste, at indgivelse af amifampridin ved doser på op til 100 mg/dag i en periode på 3 dage var effektiv til behandling af de autonome og motoriske symptomer på Lambert-Eatons syndrom. Sanders *et al* 1988 fremlagde data om effektiviteten og sikkerheden af amifampridinbehandling ved doser på op til 100 mg/dag hos 45 patienter med Lambert-Eatons syndrom, som blev behandlet i gennemsnitligt 31 måneder. I særlige tilfælde kan højere doser på op til højst 80 mg/dagen være gavnlige, når de indgives med en passende sikkerhedsmonitorering. Det anbefales, at dosistitreringen fra 60 mg/dag til 80 mg/dag sker med 5 mg hver 7. dag. Såfremt der opstår bivirkninger eller observeres ekg-anomaliteter, bør dosistitreringen i opadgående retning afbrydes.

Effekten af en enkelt dosis amifampridinphosphat på 30 mg eller 60 mg phosphat blev brugt til at evaluere effekten af lægemiddelkoncentrationens farmakokinetiske QTc på eksponeringen for kardial repolarisering hos raske frivillige. Denne evaluering blev udført i et fase 1, dobbeltblindet, randomiseret, overkrydsningsstudie for at definere virkningerne af amifampridinphosphat på EKG ved disse doser sammenlignet med placebo og moxifloxacin (positiv kontrol) hos raske mænd og kvinder, som acetylerer langsomt (n=52). Amifampridinphosphat havde ikke nogen effekt på hjerterefrekvens, atrioventrikulær overledning eller kardial depolarisering målt på hjerterefrekvens og varighed af PR- og QRS-interval. Ingen forsøgspersoner udviklede nye klinisk relevante morfologiske EKG-forandringer efter indgivelse af amifampridinphosphat. Der blev ikke observeret nogen effekt af amifampridinphosphat på kardial repolarisering vurderet ud fra QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

For at evaluere virkningen og sikkerheden af amifampridinphosphat hos patienter med Lambert Eaton Myastent syndrom (LEMS) blev der udført et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret seponeringsstudie hos voksne patienter på 18 år og derover (n=26). Patienterne opretholdt en stabil dosis og hyppighed af amifampridinphosphat i mindst 7 dage før randomisering. I dette fire-dages studie, blev patienterne randomiseret (1:1) til amifampridinphosphat (på patientens optimale dosis)

eller placebo på dag 0. *Baseline* vurderinger blev opnået på dag 0. De primære endepunkter var ændring fra *baseline* (CFB) i patientens helhedsindtryk (SGI) og i den kvantitative myastenia gravis (QMG) score på dag 4. Et sekundært endepunkt for virkning var ændring fra *baseline* til dag 4 i CGI-I score, som blev vurderet af behandlende læger. Patienterne fik lov at bruge stabile doser af perifert virkende cholinesteraseinhibitorer eller kortikosteroider. Patienter med nylig brug af immunmodulerende behandlinger (f.eks. azathioprin, mycophenolat, cyclosporin), rituximab, intravenøs immunoglobulin G og plasmaferese blev udelukket fra studiet. Patienterne havde en medianalder på 55,5 år (interval: 31 til 75 år) og 62 % var kvinder og 38 % var mænd.

Efter den 4 dages dobbeltblindede seponeringsperiode, bibeholdte patienter behandlet med amifampridinphosphat deres muskelstyrke sammenlignet med patienter behandlet med placebo, som udviste forværring af muskelstyrken. Observeret gennemsnitlig forskel i samlet QMG og SGI ændring i forhold til *baseline*-score mellem behandlingerne var hhv. -6,54 (95 % konfidensinterval: -9,78, -3,29; $p=0,0004$) og 2,95 (95 % konfidensinterval: 1,53; 4,38; $p=0,0003$), begge statistisk signifikante i amifampridinphosphats favør. Derudover viste den lægeligt vurderede CGI-I-score på dag 4 en signifikant forbedring hos patienter, der forblev på amifampridinphosphat sammenlignet med placebo ($p=0,0020$).

Oversigt over ændringer i primære og sekundære effektendepunkter fra baseline

Vurdering	Amifampridin (n=13)	Placebo (n=13)
QMG-scorer ^a		
Gennemsnitlig LS ^d	0,00	6,54
Gennemsnitlig LS-forskel (95 % konfidensinterval)	-6,54 (-9,78; -3,29)	
p-værdi ^d	0,0004	
SGI-scorer ^b		
Gennemsnitlig LS ^d	-0,64	-3,59
Gennemsnitlig LS-forskel (95 % konfidensinterval)	2,95 (1,53; 4,38)	
p-værdi ^d	0,0003	
CGI-I-scorer ^c		
Gennemsnit (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-værdi ^e	0.0020	

^a Samlet interval for QMG-score 0 – 39, 13 emner, 0-3 point for hver test. Jo flere point = jo værre symptomer.

^b SGI er en 7-punktskala som vurderer helhedsindtrykket for virkningerne af studiebehandlingen (1=forfærdelig til 7=begejstret).

^c CGI-I er en 7-punktskala baseret på ændringer i symptomer, adfærd og funktionsevne (1=særdeles meget forbedret til 7=særdeles meget forværret).

^d CFB for QMG samlet score blev modelleret som respons med faste termer for effekter af behandling og QMG ved baseline.

^e p-værdi baseret på Wilcoxon's rank sum test for behandlingsforskelle.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder".

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Oralt administreret amifampridin absorberes hurtigt hos mennesker og når maksimale plasmakoncentrationer i løbet af 0,6 til 1,3 timer (gennemsnitsværdier).

Hos mennesker påvirker føde amifampridins absorptionshastighed og absorptionsfraktion (se Tabel 2). Der var et fald i C_{\max} og AUC og en stigning i tid, før de maksimale plasmakoncentrationer blev nået, når amifampridinphosphat blev administreret sammen med føde sammenlignet med uden føde. Der blev set en stigning (fordobling) i tid, før C_{\max} og (T_{\max}) blev nået ved tilstedeværelsen af føde. Tilsvarende var C_{\max} og $AUC_{0-\infty}$ højere i fastende tilstand end efter fødeindtagelse. Generelt blev absorptionen af amifampridin forsinket og nedsat af føde med en gennemsnitlig forsinkelse af eksponering for C_{\max} på ~44 % og en nedsat eksponering for AUC på ~20 % baseret på geometriske middelforhold (efter føde-til-fastenede).

Forskellen i den tilsyneladende terminale plasma-halveringstid var 3-4 fold mellem forsøgspersoner i studiet af effekten af føde. Biotilgængeligheden er ca. 93-100 % baseret på genfindning af ikke-metaboliseret amifampridin og den primære 3-N-acetylerede amifampridinnmetabolit i urinen.

Tabel 2: Farmakokinetiske parametre for amifampridin hos forsøgspersoner efter fødeindtagelse og ved faste efter administration af en enkelt oral dosis amifampridinphosphat

Amifampridin 20 mg	C_{\max} (ng/ml) gennemsnit (SD), interval	$AUC_{0-\infty}$ (ng·t/ml) gennemsnit (SD), interval	T_{\max} (timer) gennemsnit (SD), interval	$t_{1/2}$ (timer) gennemsnit (SD), interval
Fastende (N=45)	59,1 (34,4); 16-137	117 (76,6); 22,1-71	0,637 (0,247); 0,25-1,5	2,5 (0,73); 1,23-4,31
Efter fødeindtagelse* (N=46)	40,6 (31,3); 2,81-132	109 (76,4); 9,66-92	1,31 (0,88); 0,5-4,0	2,28 (0,704); 0,822-3,78

* Ved indtagelse af et standardiseret måltid med meget fedt

I et studie med raske frivillige var den systemiske eksponering for amifampridin betragteligt påvirket af den samlede metaboliske acetyleringsaktivitet af NAT-enzymet og NAT2-genotype. NAT-generne er stærkt polymorfe og resulterer i fænotyper med variable acetyleringsaktivitetsrater fra langsom til hurtig. I studiet med raske frivillige blev hurtige acetylatorer defineret som havende en koffeinmetabolit-ratio på >0,3 og langsomme acetylatorer som havende en koffeinmetabolit-ratio på <0,2. Langsomme acetylatorer havde en signifikant højere eksponering for amifampridin end hurtige acetylatorer. Der blev observeret statistisk signifikante forskelle i PK-parametrene C_{\max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ og tilsyneladende clearance for amifampridin mellem hurtige og langsomme acetylatorer på alle dosisniveauer. I dette studie oplevede langsomme acetylatorer flere bivirkninger end de hurtige acetylatorer. Sikkerhedsprofilen i dette studie er i overensstemmelse med de bivirkninger, der er observeret hos patienter, som får amifampridin.

Tabel 3: Gennemsnitlige PK-parametre for amifampridin hos raske forsøgspersoner efter en enkelt oral dosis (5-30 mg) hos langsomme og hurtige acetylator-fænotyper

Amifampridin-dosis (mg)	5		10		20		30	
Forsøgspersoner (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylator-fænotype	Hurtig	Langsom	Hurtig	Langsom	Hurtig	Langsom	Hurtig	Langsom
Gennemsnitlige PK-parametre for amifampridin								
AUC_{0-t} (ng·t/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230

Amifampridin-dosis (mg)	5		10		20		30	
AUC _{0-∞} (ng·t/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} (t)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (t)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Den gennemsnitlige caffeinacetylator-ratio for disse 12 forsøgspersoner, der fik fire eskalerende doser, var 0,408 og 0,172 for henholdsvis hurtige og langsomme acetylator- typer.

Fordeling

Distribution af amifampridin er undersøgt hos rotter. Efter oral administration af radioaktivt mærket [¹⁴C] amifampridin absorberes det radioaktivt mærkede hurtigt fra mave-tarmkanalen og distribueres udstrakt i hele kroppen. Vævskoncentrationerne svarer generelt til eller er større end koncentrationerne i plasma med den højeste koncentration i ekskretionsorganer (lever, nyrer og mave-tarmkanal) og visse væv med kirtelfunktion (tåre, spyt, slim samt hypofyse og thyroidea).

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier på mennesker tyder på, at amifampridin metaboliseres til en enkelt primær 3-N-acetyleret amifampridinmetabolit.

Elimination

Hos mennesker udskilles 93,2-100 % af amifampridin i urinen inden for 24 timer efter dosering som amifampridin (19 %) og den 3-N-acetylerede amifampridinmetabolit (74,0-81,7 %).

Plasma-halveringstiden er cirka 5 timer for ∞ amifampridin og 4 timer for den 3-N-acetylerede amifampridinmetabolit.

Den generelle amifampridin-clearance er overvejende grundet metabolismen af N-acetylering, og acetylator-fænotype har en større virkning på et menneskes stofskifte og elimination af amifampridin end eliminationen af nyrefunktion (se Tabel 4).

Nedsat nyrefunktion

Eksposering for amifampridin var generelt højere hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion end hos forsøgspersoner med en normal nyrefunktion, men NAT2-fænotype havde en større virkning på et menneskes eksposering for amifampridin end nyrefunktionsstatus (se Tabel 4).

Amifampridineksposering bestemt ved AUC_{0-∞} var op til dobbelt så høj hos langsomme acetylatorer og op til 3 gange højere hos hurtige acetylatorer med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Eksposering for C_{max} var marginalt påvirket af nedsat nyrefunktion uanset acetyleringsstatus.

I modsætning hertil blev 3-N-acetyl-metaboliteksposeringsniveauerne i højere grad påvirket af nedsat nyrefunktion end dem for amifampridin. 3-N-acetylmetaboliteksposeringen bestemt ved AUC_{0-∞} var op til 6,8 gange højere hos langsomme acetylatorer og op til 4 gange højere hos hurtige acetylatorer med svær nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Eksposering for C_{max} blev kun marginalt påvirket af nedsat nyrefunktion uanset acetyleringsstatus. Selvom metabolitten er inaktiv på kaliumkanaler, er potentialet for målvirkninger på grund af akkumulering ukendt.

Tabel 4: Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for amifampridin hos forsøgspersoner med normal og nedsat nyrefunktion efter administration af en enkelt oral dosis (10 mg) hos langsomme og hurtige acetylator-fænotyper

Nyrestatus	Normal	Mild	Moderat	Svær
------------	--------	------	---------	------

Nyrestatus	Normal		Mild		Moderat		Svær	
Forsøgs- personer (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fænotype	Hurti g	Langso m	Hurti g	Langso m	Hurti g	Langso m	Hurti g	Langso m
Middel amifampridin PK-parametre								
AUC _{0-∞} (ng·time/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} (t)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t _{1/2} (t)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Middel 3-N-acetyl amifampridin PK-parametre								
AUC _{0-∞} (ng·time/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (t)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t _{1/2} (t)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ikke data om farmakokinetikken af amifampridin hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Der foreligger ikke nogen data om amifampridins farmakokinetik hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Alderens betydning for amifampridins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I studier af sikkerhedsfarmakologi hos rotter sås ingen virkninger på åndedrætssystemet ved doser på op til 10 mg/kg eller på centralnervesystemet ved doser på op til 40 mg/kg.

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og hunde sås virkninger på det centrale og autonome nervesystem, øget lever- og nyrevægt og kardiale virkninger (2. grads AV-blok). Der kunne ikke udledes nogen sikkerhedsmarginer for eksponeringen hos mennesker på grundlag af dyrestudierne på grund af de anvendte dyremodellers følsomhed.

I et 2-årig diætisk karcinogenicitetsstudie hos rotter medførte amifampridin en lille, men statistisk signifikant dosisrelateret stigning i incidensen af schwannom hos begge køn og af endometriekarcinom hos hunner. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Amifampridin var ikke genotoksisk i en række standard *in vitro*- og *in vivo*-forsøg.

Dyrestudier til evaluering af reproduktions- og udviklingstoksicitet ved amifampridin blev udført hos rotter og kaniner med doser på op til 75 mg/kg/dag. Amifampridin havde ingen uønskede virkninger på hanlig eller hunlig fertilitet hos rotter ved doser op til 75 mg/kg/dag, og der blev ikke observeret nogen effekt på den post-natale udvikling eller fertiliteten hos afkom af de behandlede dyr. I et perinatal/postnatal reproduktionsstudie hos drægtige rotter, der fik amifampridin, blev der observeret en dosisrelateret stigning i procentdelen af mødre med dødfødt afkom (16,7 %-20 %) ved 22,5 mg/kg/dag og 75 mg/kg/dag (1,1 og 2,7 gange den daglige 80 mg-dosis hos mennesker på basis af C_{max}). I et lignende studie hos drægtige kaniner var der imidlertid ingen virkning på den embryo-føtale levedygtighed ved doser op til 57 mg/kg/dag ved evaluering lige før fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
Silica, vandfri kolloid
Calciumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede, termoformede enhedsdosisblistre (termoformede aluminium/PVC/PVDC laminatplader) indeholdende 10 tabletter.

En æske indeholdende 100 tabletter bestående af 10 plader med hver 10 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/601/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. december 2009

Dato for seneste fornyelse: 23. august 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Gennemføres senest
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal årligt forelægge alle nye oplysninger vedrørende produktets virkning og sikkerhed hos patienter med Lambert-Eaton syndrom.	Årligt, samtidig med indsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg tabletter
amifampridin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder amifampridinphosphat svarende til 10 mg amifampridin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/601/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

FIRDAPSE

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med den unikke identifikator inkluderet.

18. UNIK IDENTIFIKATOR– MENNESKELIGE LÆSELIGE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Perforerede, termoformede dosisblisterpakninger

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FIRDAPSE 10 mg tabletter
amifampridin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SERB S.A.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

FIRDAPSE 10 mg tabletter

Amifampridin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage FIRDAPSE
3. Sådan skal du tage FIRDAPSE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

FIRDAPSE anvendes til behandling af voksne for symptomer på en sygdom, der kaldes Lambert-Eatons syndrom, som påvirker nerver og muskler. Denne sygdom medfører forstyrrelse i overføringen af nerveimpulser til musklerne, hvilket resulterer i muskelsvaghed. Den kan være sammenkoblet med visse tumortyper (paraneoplastisk form af Lambert-Eatons syndrom) eller fravær af sådanne tumorer (ikke-paraneoplastisk form for Lambert-Eatons syndrom).

Hos patienter, som lider af denne sygdom mindskes frigivelsen af et kemisk stof kaldet acetylcholin, som normalt formidler nerveimpulser til musklerne, og musklerne kan ikke modtage nogle af eller alle signaler fra nerven.

FIRDAPSE virker ved at øge frigivelsen af acetylcholin og hjælper musklen til at modtage nervesignalerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage FIRDAPSE

Tag ikke FIRDAPSE

Hvis du er allergisk over for amifampridin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Hvis du har ukontrolleret astma

Hvis du har epilepsi,

Sammen med lægemidler, der kan ændre dit hjertes elektriske aktivitet (Forlænget QT-interval – påvises ved elektrokardiogram), såsom:

Sultoprid (et lægemiddel til behandling af visse adfærdsforstyrrelser hos voksne)

Lægemidler mod hjerterytmeforstyrrelser (f.eks. disopyramid)
Lægemidler til behandling af fordøjelsesproblemer (f.eks. cisaprid, domperidon)
Lægemidler til behandling af infektioner – antibiotika (f.eks. rifampicin) og lægemidler til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol)
Sammen med lægemidler, som har en terapeutisk dosis, som ligger tæt på den maksimale sikre dosis
Hvis du har medfødte hjerteproblemer (medfødt QT-syndrom).

Spørg lægen eller apoteket til råds, hvis du er tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekets personalet, før du tager FIRDAPSE.

Fortæl det til lægen, hvis du har:

Astma

Tidligere har haft anfald (kramper)

Nyreproblemer

Leverproblemer

Din læge vil nøje holde øje med, hvordan FIRDAPSE påvirker dig, og vil måske være nødt til at ændre den dosis, du tager. Din læge vil også holde øje med dit hjerte ved behandlingens begyndelse og derefter hvert år.

Hvis du har Lambert-Eatons syndrom, men ikke har kræft, vil din læge foretage en grundig vurdering af din potentielle risiko for at udvikle kræft ved brug af FIRDAPSE, inden behandlingen indledes.

Fortæl det til alle læger, du konsulterer, at du tager FIRDAPSE.

Stop behandlingen og kontakt straks lægen i tilfælde af:

Anfald (kramper)

Astma

Brug af anden medicin sammen med FIRDAPSE

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Visse lægemidler kan reagere med FIRDAPSE ved samtidig indtagelse. Følgende lægemidler må ikke tages samtidig med FIRDAPSE:

Lægemidler, der kan ændre dit hjertes elektriske aktivitet (Forlænget QT-interval – påvises ved elektrokardiogram) f.eks. sultoprid, disopyramid, cisaprid, domperidon, rifampicin, og ketoconazol (se “Tag ikke FIRDAPSE”)

Det er særlig vigtigt at tale med din læge, hvis du tager et af følgende lægemidler eller har planer om at tage følgende lægemidler:

Malariamedicin (f.eks. halofantrin og mefloquin)

Tramadol (et smertestillende middel)

Antidepressiv medicin – tricykliske antidepressiver (f.eks. clomipramin, amoxapin), selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (f.eks. citalopram, dapoxetin) og atypiske antidepressiva (f.eks. bupropion)

Lægemidler mod mentale problemer (f.eks. haloperidol, carbamazepin, chlorpromazin, clozapin)

Lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom – antikolinerge midler (f.eks. trihexylphenidyl, mesylat), MAO-B-hæmmere (f.eks. selegilin, deprenyl), COMT-hæmmere (f.eks. entacapon).

Lægemidler til behandling af allergi – antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, cimetidin)

Muskelfslappende lægemidler (f.eks. mivacurium, pipercurium, suxamethonium)

Beroligende midler (f.eks. barbiturater)

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

FIRDAPSE må ikke bruges under graviditet. Du skal bruge sikker prævention under hele behandlingen. Hvis du under behandlingen opdager, at du er gravid, skal du straks fortælle det til din læge.

Det vides ikke, om FIRDAPSE udskilles i human brystmælk. Du og din læge bør tale sammen om fordele og ulemper ved fortsat at tage FIRDAPSE, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan forårsage døsighed, svimmelhed, anfald (kramper) og sløret syn, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

3. Sådan skal du tage FIRDAPSE

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Lægen anviser, hvor stor en dosis du skal tage, på baggrund af intensiteten af dine symptomer og visse genetiske faktorer. Denne dosis er tilpasset specielt til dig.

Startdosis er 5 mg amifampridin (en halv tablet) tre gange dagligt (dvs. 15 mg/dag). Lægen kan øge denne dosis langsomt, først til 5 mg (en halv tablet) fire gange dagligt (dvs. 20 mg/dag), og derefter kan lægen fortsætte med at øge den daglige dosis med 5 mg (en halv tablet) om dagen hver 4. eller hver 5. dag.

Den maksimale, anbefalede dosis er 60 mg/dag (dvs. i alt seks tabletter, som tages jævnt fordelt over dagen). Daglige doser på over 20 mg bør opdeles i to til fire separate doser. En enkelt dosis bør ikke overstige 20 mg (to tabletter).

Tabletterne har en særlig delekærv, så de nemt kan brækkes over i to halvdele. Tabletterne synkes med lidt vand og skal indtages sammen med mad.

Patienter med lever-/nyreproblemer:

FIRDAPSE skal anvendes med forsigtighed til patienter med nyre- eller leverproblemer. Der anbefales en startdosis på 5 mg (en halv tablet) FIRDAPSE dagligt til patienter med moderate eller alvorlige nyre- eller leverproblemer. Der anbefales en startdosis på 10 mg (5 mg to gange dagligt) FIRDAPSE dagligt til patienter med milde nyre- eller leverproblemer. Hos disse patienter bør dosis af FIRDAPSE øges langsommere end hos patienter uden nyre- eller leverproblemer, og doserne bør øges med 5 mg hver 7. dag. Henvend dig straks til lægen, hvis der opstår bivirkninger, da du måske skal stoppe med at øge dosis.

Hvis du har taget for meget FIRDAPSE

Hvis du har taget for meget FIRDAPSE, kan du kaste op eller få ondt i maven. Fortæl det straks til lægen eller apoteket, hvis du oplever et eller flere af disse symptomer.

Hvis du har glemt at tage FIRDAPSE

Hvis du glemmer at tage FIRDAPSE, må du ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, men skal fortsætte behandlingen som anvist af lægen.

Hvis du holder op med at tage FIRDAPSE

Du kan opleve symptomer som f.eks. træthed, langsomme reflekser og forstoppelse, hvis behandlingen stoppes. Stop ikke behandlingen uden at have talt med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop behandlingen og kontakt straks lægen i tilfælde af:

Anfald (kramper)

Astma

Meget almindelige bivirkninger, som kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer, er:

Snurren og følelsesløshed omkring munden og lemmerne (f.eks. fødder og hænder)

Reduceret berøringssans eller fornemmelse

Kvalme

Svimmelhed

Øget svedafsondring, koldsved

Almindelige bivirkninger, som kan påvirke op til 1 ud af 10 personer er:

Mavepine

Kolde hænder og fødder

Andre bivirkninger er:

Intensiteten og forekomsten af de fleste bivirkninger er afhængig af dosis. Følgende bivirkninger er også set (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

Raynauds syndrom (kredsløbslidelse, der rammer fingre og tæer)

Diarré

Anfald (kramper)

Hoste, øget eller viskøs slim i luftvejene, astmaanfald hos astmapatienter eller patienter, der tidligere har haft astma

Sløret syn

Hjerterytmeforstyrrelser, hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (palpitationer)

Svaghed, træthed, hovedpine

Angst, søvnforstyrrelser, døsigthed

Chorea (bevægelsesforstyrrelse), myokloni (muskelspasm eller muskeltrækninger)

Øget niveau af visse leverenzymmer (transaminaser), der ses i blodprøver

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

FIRDAPSE indeholder

Aktivt stof: amifampridin. Hver tablet indeholder amifampridinphosphat svarende til 10 mg amifampridin.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloid vandfri silica og calciumstearat.

Udseende og pakningsstørrelse

Hvid, rund tablet med én flad side og delekærv på den anden side.

Tabletterne kan deles i to lige store halvdele.

Perforerede, termoformede dosisblisterplader (termoformede aluminium/PVC/PVDC laminatplader) indeholdende 10 tabletter.

En æske indeholdende 100 tabletter bestående af 10 plader med hver 10 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgien

Fremstiller

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Tyskland

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.