

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amifampridină SERB 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fosfat de amifampridină, echivalent cu amifampridină 10 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimat de culoare albă, rotund, de aproximativ 10 mm, plat pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al sindromului miastenic Lambert-Eaton (SMLE) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii.

Doze

Amifampridină SERB trebuie administrat în doze divizate, de trei sau patru ori pe zi. Doza inițială recomandată este de 15 mg de amifampridină pe zi, care poate fi crescută treptat cu câte 5 mg la fiecare 4-5 zile, până la maxim 60 mg pe zi. Nicio doză individuală nu trebuie să depășească 20 mg.

Comprimatele se vor administra în timpul mesei. Vă rugăm să consultați pct. 5.2 pentru informații suplimentare cu privire la biodisponibilitatea amifampridinei în prezența alimentelor și în stare de repaus alimentar.

În cazul întreruperii tratamentului, pacienții se pot confrunta cu unele simptome ale sindromului miastenic Lambert-Eaton (LEMS).

Insuficiență renală sau hepatică

Amifampridină SERB trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Se recomandă o doză inițială de 5 mg de amifampridină (o jumătate de comprimat) o dată pe zi la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică moderată sau severă. Pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară, se recomandă o doză inițială de 10 mg de amifampridină (5 mg de două ori pe zi) zilnic. Creșterea treptată a dozei trebuie să se producă mai lent la acești pacienți decât la cei fără insuficiență renală sau hepatică, dozele crescându-se treptat cu câte 5 mg la fiecare 7 zile. Dacă apare orice reacție adversă, creșterea treptată a dozei trebuie întreruptă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Amifampridină SERB la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 7 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Epilepsie

Astm bronșic necontrolat

Administrare concomitentă cu sultoprida (vezi pct. 4.5 și 5.1)

Administrare concomitentă cu medicamente cu indice terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Administrare concomitentă cu medicamente cu potențial cunoscut de a provoca prelungirea intervalului QTc

La pacienți cu sindroame QT congenitale (vezi pct. 4.4)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală și hepatică

Farmacocinetica amifampridinei a fost evaluată într-un studiu de faza I cu doză unică, la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2)

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Având în vedere riscul unei expuneri extrem de mari la medicament, pacienții cu insuficiență renală sau hepatică trebuie monitorizați cu atenție. Doza de amifampridină trebuie crescută treptat mai lent la pacienții cu insuficiență renală și hepatică decât la cei cu funcție renală și hepatică normală. Creșterea treptată a dozei trebuie întreruptă dacă apare orice reacție adversă (vezi pct. 4.2).

Crize epileptice

Expunerea la amifampridină este asociată cu un risc crescut de crize epileptice. Riscul de convulsii variază în funcție de doză și este crescut la pacienții cu factori de risc care reduc pragul epileptic, inclusiv utilizarea în combinație cu alte medicamente despre care se cunoaște că reduc pragul epileptic (vezi pct. 4.5). În cazul unei convulsii, tratamentul trebuie întrerupt.

Risc de carcinogenitate

Într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, schwanoamele benigne și maligne au fost observate la șobolanii tratați cu amifampridină (consultați secțiunea 5.3). Amifampridina nu a fost identificată ca fiind genotoxică, într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*. Corelația dintre utilizarea amifampridinei și dezvoltarea tumorilor la oameni este necunoscută în acest moment.

Cele mai multe cazuri de schwanoame sunt benigne și asimptomatice. Acestea pot apărea în locații multiple, astfel încât prezentarea clinică poate fi variată. Diagnosticul de schwanom trebuie luat în considerare pentru pacienții care prezintă simptome cum ar fi mase dureroase la palpare sau simptome similare cu neuropatia compresivă. Schwanoamele au, în general, un ritm lent de creștere și pot fi prezente timp de luni sau ani fără a produce simptome. Beneficiul continuării tratamentului cu amifampridină trebuie să fie revizuit pentru orice pacient care dezvoltă schwanoame.

Amifampridina trebuie să fie utilizată cu precauție la pacienții cu risc crescut de schwanom, cum ar fi pacienții cu antecedente medicale care conține tumori similare, neurofibromatoză Tip 2 sau schwanom.

Efecte cardiace

Monitorizarea clinică și prin electrocardiogramă (ECG) este indicată la inițierea tratamentului și în fiecare an, ulterior. În cazul oricăror semne și simptome care indică aritmii cardiace, ECG-ul trebuie efectuat imediat.

Boli concomitente

Pacienții trebuie sfătuiți să informeze orice medic care îi consultă cu privire la administrarea acestui medicament, întrucât poate fi necesară monitorizarea atentă a unei boli concomitente, în special a astmului bronșic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Medicamente eliminate prin metabolizare sau secreție activă

Nu există date privind efectele amifampridinei asupra metabolizării sau secreției active a altor medicamente. Astfel, trebuie acordată o atenție specială în cazul pacienților care urmează un tratament concomitent cu medicamente eliminate prin metabolizare sau secreție activă. Se recomandă monitorizarea, dacă este posibil. Doza medicamentului administrat concomitent trebuie ajustată, dacă este necesar. Utilizarea concomitentă de medicamente cu indice terapeutic îngust este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Substanțe care sunt inhibitori puternici ai enzimelor care metabolizează medicamentele (vezi pct. 5.2)

Este probabil ca inhibitorii puternici ai enzimelor citocromului P450 (CYP450), de exemplu cimetidină, ketoconazol, să nu inhibe metabolizarea amifampridinei prin intermediul enzimelor N-acetiltransferază (NAT) umane, prezentând risc de expunere crescută la amifampridină. Rezultatele studiului *in vitro* cu privire la inhibarea CYP450 indică faptul că este improbabil ca amifampridina să joace un rol în interacțiunile clinice dintre medicamente bazate pe metabolizare, asociate cu inhibarea metabolizării medicamentelor administrate concomitent prin intermediul CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4. Indiferent de acestea, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea reacțiilor adverse la inițierea tratamentului cu un inhibitor enzimatic puternic sau un inhibitor puternic al transportorului renal. Dacă tratamentul cu un inhibitor puternic este întrerupt, pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al eficacității, întrucât poate fi necesară creșterea dozei de amifampridină.

Substanțe care sunt inductori puternici ai enzimelor care metabolizează medicamentele (vezi pct. 5.2)

Rezultatele studiilor *in vitro* sugerează faptul că există potențial scăzut pentru interacțiuni între medicamente determinat de inducția enzimatică a enzimelor CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 de către amifampridină.

Interacțiuni farmacodinamice

Pe baza proprietăților farmacodinamice ale amifampridinei, administrarea concomitentă cu sultoprida sau alte medicamente despre care se știe că determină prelungirea QT (de exemplu disopiramidă, cispridă, domperidonă, rifampicină și ketoconazol) este contraindicată, deoarece această combinație poate determina un risc crescut de tahicardie ventriculară, în special torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3 și 5.1).

Combinații care necesită precauții pentru utilizare

Medicamente cunoscute pentru reducerea pragului epileptic

Administrarea concomitentă de amifampridină și substanțe despre care se cunoaște că reduc pragul epileptic poate determina un risc crescut de convulsii. Decizia de a administra concomitent substanțe proconvulsivante sau care reduc pragul epileptic trebuie cântărită cu atenție în lumina severității

riscurilor asociate. Aceste substanțe includ majoritatea antidepressivelor (antidepressive triciclice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), neuroleptice (fenotiazine și butirofenone), meflochină, bupropionă și tramadol (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Combinații care trebuie luate în considerare

Medicamente cu efecte atropinice

Administrarea concomitentă de amifampridină și medicamente cu efecte atropinice poate reduce efectul ambelor substanțe active și trebuie luată în considerare. Medicamentele cu efecte atropinice includ antidepressivele triciclice, majoritatea antihistaminicelor atropinice H₁, anticolinergicele, medicamentele antiparkinsoniene, antispasticele atropinice, disopiramida, neurolepticele de tipul fenotiazinei și clozapina.

Medicamente cu efecte colinergice

Administrarea concomitentă de amifampridină și medicamente cu efecte colinergice (de exemplu, inhibitori direcți sau indirecti ai colinesterazei) poate determina un efect crescut al ambelor medicamente și trebuie luată în considerare.

Medicamente cu acțiune miorelaxantă nedepolarizantă

Administrarea concomitentă de amifampridină și medicamente cu efecte miorelaxante nedepolarizante (de exemplu mivacurium, pipercurium) poate determina un efect redus al ambelor medicamente și trebuie luată în considerare.

Medicamente cu acțiune miorelaxantă depolarizantă

Administrarea concomitentă de amifampridină și medicamente cu efecte miorelaxante depolarizante (de exemplu suxametoniu) poate determina un efect redus al ambelor medicamente și trebuie luată în considerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amifampridina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu amifampridină. Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind utilizarea amifampridinei la femeile gravide. Amifampridina nu a prezentat niciun efect asupra viabilității și dezvoltării embrio-fetale la iepure; pe de altă parte, la șobolan, a fost observată o creștere a numărului de mame care dau naștere unor pui născuți morți (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă amifampridina se excretă în laptele uman. Datele referitoare la reproducere, obținute la animale, au evidențiat excreția amifampridinei în laptele matern. Evaluarea animalelor nou-născute care sunt alăptate nu a indicat prezența niciunor reacții adverse datorită expunerii la amifampridină prin laptele matern. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Amifampridină SERB având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Sunt disponibile date non-clinice de siguranță privind efectele amifampridinei asupra funcției de reproducere. Nu a fost observată nicio tulburare de fertilitate în studiile non-clinice cu amifampridină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Din cauza reacțiilor adverse cum sunt somnolență, amețeală, convulsii și vedere încețoșată, amifampridina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt paresteziile (cum sunt parestezii periferice și peribucale) și tulburările gastro-intestinale (cum sunt epigastralgie, diaree, greață și dureri abdominale). Intensitatea și incidența majorității reacțiilor adverse variază în funcție de doză. Tabelul 1 de mai jos enunță reacțiile adverse raportate asociate utilizării amifampridinei.

Lista tabulară a reacțiilor adverse

Frecvențele sunt definite drept: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupări de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvențele au fost estimate pe baza unui studiu clinic care a evaluat efectele amifampridinei asupra repolarizării cardiace cu o doză unică de 30 mg sau 60 mg, la voluntari sănătoși.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul amifampridinei

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	MedDRA Termen preferat	Frecvență
Tulburări psihice	Tulburări ale somnului, anxietate	Necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Convulsii, coree, mioclonie, somnolență, slăbiciune, fatigabilitate, cefalee	Necunoscută
	Amețeală ¹ , hipoestezie ¹ , parestezie ¹	Foarte frecvente
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Necunoscută
Tulburări cardiace	Tulburări de ritm cardiac, palpitații	Necunoscută
Tulburări vasculare	Sindromul Raynaud	Necunoscută
	Extremități reci ¹	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Hipersecreție bronșică, crize de astm bronșic la pacienți astmatici sau pacienți cu antecedente de astm bronșic, tuse	Necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Hipoestezie orală ¹ , parestezie orală ¹ , parestezii periferice și peribucale, greață ¹	Foarte frecvente
	Dureri abdominale	Frecvente
	Diaree, epigastralgie	Necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze)	Necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză ¹ , transpirație rece ¹	Foarte frecvente

¹ Reacții adverse raportate într-un studiu clinic pentru evaluarea efectelor amifampridinei asupra repolarizării cardiace la o doză unică de 30 mg sau 60 mg administrată la voluntari sănătoși.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există o experiență limitată legată de supradozaj. Manifestările supradozajului acut includ vomă și durere abdominală. Pacientul trebuie să întrerupă tratamentul în caz de supradozaj. Nu se cunoaște niciun antidot specific. Este necesară susținerea funcțiilor vitale conform indicațiilor clinice, incluzând monitorizarea atentă a parametrilor vitali.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX05.

Mecanism de acțiune

Amifampridina blochează canalele de potasiu dependente de voltaj, prelungind astfel depolarizarea membranei celulare presinaptice. Prolungirea potențialului de acțiune intensifică transportul calciului spre terminația nervoasă. Creșterea rezultată a concentrațiilor intracelulare de calciu facilitează exocitoza veziculelor conținând acetilcolină, care, la rândul său, intensifică transmisia neuromusculară.

Aceasta îmbunătățește forța musculară și amplitudinile potențialului de acțiune muscular compus (PAMC) în stare de repaus cu o diferență medie ponderată totală de 1,69 mV (interval de încredere de 95% 0,60-2,77).

Efecte farmacodinamice

Profilul farmacodinamic al amifampridinei a fost studiat pentru o varietate de doze. Un studiu prospectiv, controlat cu placebo, randomizat la 26 de pacienți cu sindromul miastenic Lambert-Eaton (SMLE) a raportat eficacitate clinică pentru amifampridină la doza maximă standard recomandată de 60 mg pe zi (Sanders *et al* 2000). Alte două studii efectuate la un total de 57 de pacienți cu SMLE au raportat date la dozele mai mari de amifampridină. McEvoy *et al* 1989 au raportat date dintr-un studiu pe termen scurt la 12 pacienți cu SMLE, care a demonstrat că administrarea amifampridinei la doze de până la 100 mg pe zi pe o perioadă de 3 zile a fost eficace în tratarea simptomelor vegetative și motorii ale SMLE. Sanders *et al* 1998 au prezentat date privind eficacitatea și siguranța tratamentului cu amifampridină la doze de până la 100 mg pe zi la 45 de pacienți cu SMLE care au fost tratați în medie timp de 31 luni. Prin urmare, în situații excepționale, dozele mai mari de până la maxim 80 mg pe zi pot fi benefice când sunt administrate cu o monitorizare adecvată a siguranței. Se recomandă ca mărirea treptată a dozei de la 60 mg pe zi la 80 mg pe zi să fie efectuată cu câte 5 mg la fiecare 7 zile. Creșterea treptată a dozei trebuie întreruptă dacă se observă orice reacție adversă sau anomalie a ECG-ului.

Efectul unei doze unice de 30 mg sau 60 mg de fosfat de amifampridină a fost folosit pentru a evalua relația dintre farmacocinetică și intervalul QTc privind concentrația amifampridinei asupra repolarizării cardiace la voluntarii sănătoși. Această evaluare fost efectuată într-un studiu încrucișat, de fază 1, dublu-orb, randomizat, de definire a efectelor fosfatului de amifampridină asupra ECG la aceste doze comparativ cu placebo și moxifloxacină (un control pozitiv) efectuat la bărbați și femei sănătoase care sunt acetilatori lenți (n=52). Nu a existat niciun efect al fosfatului de amifampridină

asupra frecvenței cardiace, conducerii atrioventriculare sau depolarizării cardiace, măsurate prin frecvența cardiacă și duratele intervalelor PR și QRS. Niciun subiect nu a dezvoltat modificări morfologice relevante privind ECG-ul după administrarea fosfatului de amifampridină. Nu s-a observat niciun efect al fosfatului de amifampridină asupra repolarizării cardiace evaluată în timpul intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

A fost efectuat un studiu de sevraj dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța fosfatului de amifampridină la pacienții cu SMLE, la adulți cu vârsta de 18 ani sau peste ($n = 26$). Pacienților li s-a administrat o doză stabilă și la o frecvență stabilă de fosfat de amifampridină timp de cel puțin 7 zile înainte de randomizare. În acest studiu de patru zile, pacienții au fost randomizați (1:1) la fosfat de amifampridină (la doza optimă a pacientului) sau la placebo în ziua 0. Evaluările inițiale au fost obținute în ziua 0. Obiectivele primare au fost modificarea de la valoarea inițială (CFB) al scorului impresiei globale a pacientului (SGI) și scorului cantitativ al miasteniei grave (QMG) în ziua 4. Un obiectiv secundar de eficacitate a fost modificarea de la valoarea inițială în ziua 4 pentru scorul CGI-I, care a fost determinat de medicii curanți. Pacienților li s-a permis să utilizeze doze stabile de inhibitori de colinesterază cu acțiune periferică sau corticosteroizi. Pacienții care au utilizat recent terapii imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină, micofenolat, ciclosporină), rituximab, imunoglobulină G intravenoasă și plasmafereză au fost excluși din studiu. Pacienții au avut o vârstă medie de 55,5 ani (interval: de la 31 la 75 ani), iar 62% au fost femei și 38% bărbați.

După perioada de întrerupere a studiului dublu-orb de 4 zile, pacienții tratați cu fosfat de amifampridină au menținut puterea musculară în comparație cu pacienții tratați cu placebo, care au prezentat o slăbire a puterii musculare. Diferența medie observată în modificarea scorului QMG total și SGI față de scorul inițial, între tratamente, a fost de -6,54 (95% ÎI: -9,78, -3,29; $p=0,0004$) și respectiv 2,95 (95% ÎI: 1,53, 4,38; $p=0,0003$), ambele fiind, din punct de vedere statistic, semnificativ în favoarea fosfatului de amifampridină. În plus, scorurile CGI-I în ziua 4 determinate de medici au arătat o îmbunătățire semnificativă la pacienții care au rămas pe fosfat de amifampridină comparativ cu placebo ($p = 0,0020$).

Tabelul 2: Rezumatul modificărilor primare și secundare ale obiectivelor de eficacitate de la momentul inițial

Evaluare	Amifampridină (n = 13)	Placebo (n=13)
Scoruri QMG ^a		
Medie LS ^d	0,00	6,54
Diferență medie LS (95% CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
valoare-p ^d	0,0004	
Scoruri SGI ^b		
Medie LS ^d	-0,64	-3,59
Diferență medie LS (95% CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
valoare-p ^d	0,0003	
Scoruri CGI-I ^c		
Medie (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
valoare-p ^e	0,0020	

^a Intervalul scorului QMG total 0 – 39, 13 elemente, 0-3 puncte pentru fiecare test. Mai multe puncte = simptome mai grave.

^b SGI este o scară de 7 puncte care evaluează impresia globală a efectelor tratamentului de studiu (de la 1=teribil la 7=încântat).

^c CGI-I este o scară de 7 puncte bazată pe modificări în simptome, comportament și abilități funcționale (de la 1 = foarte mult îmbunătățit la 7 = mult mai rău).

^d CFB pentru scorul total QMG a fost modelat ca răspuns, cu termeni de efecte fixe pentru tratament și QMG la valoarea inițială.

^e Valoarea-p bazată pe testul sumei rangurilor Wilcoxon pentru diferențele tratamentului.

Medicamentul de referință care conține amifampridină a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind medicamentul de referință. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar, conform RCP al medicamentului de referință.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Amifampridina administrată oral se absoarbe rapid la om, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 0,6 până la 1,3 ore (valori medii).

La om, viteza și gradul absorbției amifampridinei sunt influențate de alimente (vezi Tabelul 3). S-a înregistrat o scădere a valorilor C_{max} și ASC și o creștere a intervalului de timp până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime când s-a administrat fosfat de amifampridină cu alimente, față de administrarea acestuia fără alimente. A fost observată o dublare a timpului până la atingerea C_{max} (T_{max}) în prezența alimentelor. În mod similar, valorile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ au fost mai mari în starea de repaus alimentar decât în prezența alimentelor. În general, alimentele au încetinit și au redus absorbția amifampridinei, cu o expunere scăzută în medie cu ~44% după C_{max} și o expunere scăzută cu ~20 % după ASC, pe baza raporturilor mediei geometrice (în prezența alimentelor raportat la condiții de repaus alimentar).

Diferențele aparente între valorile timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost de 3-4 ori la subiecții din cadrul studiului care a evaluat efectul prezenței alimentelor. Biodisponibilitatea este de aproximativ 93-100 % pe baza recuperărilor de amifampridină nemetabolizată și a unei cantități importante de metabolit 3-N-acetilat de amifampridină în urină.

Tabelul 3: Parametrii PK pentru amifampridină la subiecți în prezența alimentelor și în stare de repaus alimentar, după administrarea orală a unei doze unice de fosfat de amifampridină

Amifampridină 20 mg	C_{max} (ng/ml) medie (D.S.), interval	$ASC_{0-\infty}$ (ng x oră/ml) medie (D.S.), interval	T_{max} (ore) mediu (D.S.), interval	$t_{1/2}$ (ore) mediu (D.S.), interval
Repaus alimentar (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
Alimentație* (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

* Cu consumarea unei mese standardizate, bogate în grăsimi

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, expunerea sistemică a amifampridinei a fost influențată în mare măsură de activitatea globală de acetilare metabolică a enzimelor NAT și genotipul NAT2. Genele NAT prezintă polimorfism de grad înalt și determină fenotipuri cu viteze variabile ale activității de acetilare, de la lentă la rapidă. În cadrul studiului efectuat la voluntari sănătoși, acetilatorii rapizi au fost definiți ca având o proporție a metaboliților cafeinei > 0,3, iar acetilatorii lenți ca având o proporție a metaboliților cafeinei < 0,2. A existat o expunere semnificativ mai mare la amifampridină la acetilatorii lenți comparativ cu acetilatorii rapizi. S-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește parametrii PK C_{max} , $ASC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ și clearance-ul manifest între acetilatorii rapizi și cei lenți, la toate concentrațiile. În acest studiu,

acetilatorii lenți au suferit reacții adverse mai puternice decât acetilatorii rapizi. Profilul de siguranță din acest studiu este în conformitate cu reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu amifampridină.

Tabelul 4: Parametrii FC medii ai amifampridinei la subiecții sănătoși după administrarea orală a unor doze unice (5-30 mg) la fenotipurile de acetilatori lenți și rapizi

Doza de amifampridină (mg)	5		10		20		30	
Subiecți (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotipul acetilatorului	Rapid	Lent	Rapid	Lent	Rapid	Lent	Rapid	Lent
Parametrii FC medii ai amifampridinei								
ASC _{0-t} (ng x oră/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
ASC _{0-∞} (ng x oră/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} (ore)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (ore)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Proporția medie a acetilatorului cafeinei la acești 12 subiecți cărora li s-au administrat patru doze crescătoare a fost de 0,408 pentru tipurile de acetilatori rapizi și de 0,172 pentru tipurile de acetilatori lenți.

Distribuție

Distribuția amifampridinei a fost studiată la șobolan. După administrarea orală de amifampridină marcată radioactiv [¹⁴C], substanța marcată radioactiv este absorbită rapid din tractul gastrointestinal și larg distribuită în întregul organism. Concentrațiile tisulare sunt, în general, similare sau mai mari decât concentrațiile plasmatice, prezentând cea mai mare concentrație în organele de excreție (ficat, rinichi și tractul gastrointestinal) și în unele țesuturi cu funcție glandulară (glandele lacrimale, salivare, pituitară, tiroidă și mucoase).

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* efectuate la om indică faptul că amifampridina este metabolizată la un singur metabolit important, 3-N-acetilat de amifampridină.

Eliminare

La om, 93,2 % până la 100 % din amifampridină este excretată în urină în decurs de 24 de ore de la administrarea amifampridinei (19 %) și sub formă de metabolit 3-N-acetilat de amifampridină (74,0 % până la 81,7 %). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore pentru amifampridină și de 4 ore pentru metabolitul 3-N-acetilat de amifampridină.

Eliminarea globală a amifampridinei se datorează în principal metabolizării prin N-acetilare, iar fenotipul acetilator are un efect superior asupra metabolizării și eliminării amifampridinei din organism, în comparație cu eliminarea prin funcția renală (vezi Tabelul 5).

Insuficiența renală

În general expunerea la amifampridină a fost mai ridicată la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții cu funcție renală normală; cu toate acestea, fenotipul NAT2 a avut un efect superior asupra expunerii unui subiect la amifampridină, în comparație cu statusul funcției renale (vezi

Tabelul 5). Expunerea amifampridinei conform $ASC_{0-\infty}$ a fost de până la 2 ori mai mare la acetilatorii lenți și de până la 3 ori mai mare la acetilatorii rapizi cu insuficiență renală severă, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Expunerea conform C_{max} a fost afectată ușor de insuficiența renală, indiferent de statusul acetilării.

Pe de altă parte, nivelurile metabolitului 3-N-acetil au fost afectate într-o mai mare măsură de insuficiența renală în comparație cu cele ale amifampridinei. Expunerea metabolitului 3-N-acetil conform $ASC_{0-\infty}$ a fost de până la 6,8 ori mai ridicată la acetilatorii lenți și de până la 4 ori mai ridicată la acetilatorii rapizi cu insuficiență renală severă, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Expunerea, conform C_{max} , a fost afectată doar ușor de insuficiența renală, indiferent de statusul acetilării. Deși metabolitul este inactiv la nivelul canalelor de potasiu, nu sunt cunoscute efectele posibile nespecifice determinate de acumulare.

Tabelul 5: Parametrii FC medii ai amifampridinei la subiecți cu funcție renală normală și la cei cu afectare renală, după administrarea orală a unei doze unice (10 mg) la fenotipuri de acetilator lent și rapid

Status renal	Normal		Insuficiență renală ușoară		Insuficiență renală moderată		Insuficiență renală severă	
Subiecți (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotip NAT2	Rapid	Lent	Rapid	Lent	Rapid	Lent	Rapid	Lent
Parametrii FC medii pentru amifampridină								
$ASC_{0-\infty}$ (ngx oră/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} (ore)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (ore)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Parametrii FC medii pentru 3-N-acetil amifampridină								
$ASC_{0-\infty}$ (ng·x oră/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C_{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T_{max} (ore)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (ore)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Insuficiență hepatică

Nu există date privind farmacocinetica amifampridinei la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Nu există date privind farmacocinetica amifampridinei la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Efectul vârstei asupra farmacocineticii amifampridinei nu a fost studiat.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile farmacologice de siguranță la șobolani, nu s-au observat efecte asociate sistemului respirator la doze de până la 10 mg/kg sau sistemului nervos central la doze de până la 40 mg/kg.

În studii de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câini, s-au observat efecte asupra sistemului nervos central sau vegetativ, creșterea greutatea ficatului și rinichilor și efecte cardiace (bloc atrio-ventricular de gradul II). În studiile la animale, nu s-au stabilit limite de siguranță privind expunerea la om, datorită sensibilității modelelor de animale utilizate.

Într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, amifampridina a cauzat creșteri mici dar semnificative din punct de vedere statistic, în asociere cu doza, ale incidenței de schwanoame la ambele sexe și de carcinom endometrial la femei. Relevanța clinică a acestor rezultate este necunoscută.

Amifampridina nu s-a dovedit a fi genotoxică într-o serie standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

Studiile la animale care au evaluat toxicitatea amifampridinei asupra funcțiilor de reproducere și dezvoltare au fost efectuate la șobolani și iepuri, cu doze de până la 75 mg/kg și zi. Amifampridina nu a avut reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine la șobolan, la doze 75 mg/kg și zi, și nu a fost observat niciun efect post-natal asupra dezvoltării și fertilității, la puii animalelor tratate. În cadrul unui studiu perinatal/postnatal de reproducere, desfășurat la femele de șobolan gestante tratate cu amifampridină, a fost observată o creștere legată de doză a procentului mamelor care au dat naștere unor pui născuți morți (16,7%-20%) la doze de 22,5 mg/kg și zi și 75 mg/kg și zi (de 1,1 și, respectiv, de 2,7 ori mai mari decât doza de 80 mg pe zi care este utilizată la om, conform C_{max}). Totuși, în cadrul unui studiu similar desfășurat la femele de iepure gestante, nu a existat niciun efect asupra viabilității embrio-fetale, conform evaluării chiar înainte de naștere, la doze de cel mult 57 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 lista excipienților

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de calciu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 x 1 comprimate în blistere perforate cu doze unitare din aluminiu-PVC/PVDC.

Mărimi de ambalaj de 90 x 1 comprimate, 100 x 1 comprimate și 120 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amifampridină SERB 10 mg comprimate
amifampridină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fosfat de amifampridină, echivalent cu amifampridină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 x 1 comprimate
100 x 1 comprimate
120 x 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Amifampridină SERB

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare 2D având identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blistere termoformate perforate cu doze unitare

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amifampridină SERB 10 mg comprimate
amifampridină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Amifampridină SERB 10 mg comprimate amifampridină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Amifampridină SERB și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Amifampridină SERB
3. Cum să luați Amifampridină SERB
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Amifampridină SERB
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Amifampridină SERB și pentru ce se utilizează

Amifampridină SERB conține substanța activă amifampridină.

Amifampridină SERB se utilizează pentru tratarea simptomelor unei boli a nervilor și mușchilor numite sindromul miastenic Lambert-Eaton sau SMLE la adulți. Această boală este o tulburare care afectează transmisia impulsurilor nervoase către mușchi, provocând slăbiciune musculară. Poate fi asociată cu anumite tipuri de tumori (forma paraneoplazică a SMLE) sau în absența unor astfel de tumori (forma non-paraneoplazică a SMLE).

La pacienții care suferă de această boală, o substanță chimică numită acetilcolină, care transmite impulsurile nervoase către mușchi, nu este eliberată normal, iar mușchiul nu recepționează unele sau niciunul din semnalele nervului.

Amifampridină SERB acționează prin intensificarea eliberării acetilcolinei și ajută mușchiul să recepționeze semnalele nervoase.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Amifampridină SERB

Nu luați Amifampridină SERB

Dacă sunteți alergic la amifampridină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),

Dacă suferiți de astm bronșic necontrolat,

Dacă aveți epilepsie,

Împreună cu medicamente care pot modifica activitatea electrică a inimii (prelungirea intervalului QT – detectabilă pe electrocardiogramă), cum ar fi:

sultropida (un medicament prescris pentru tratarea anumitor tulburări comportamentale la adulți),

medicamente antiaritmice (de exemplu disopiramida)

medicamente care tratează problemele digestive (de exemplu cisaprida, domperidona)

medicamente care tratează infecții – antibiotice (de exemplu rifampicina) și antifungice (de exemplu ketoconazol)

Împreună cu medicamente la o doză terapeutică apropiată de doza maximă sigură
Dacă v-ați născut cu probleme cardiace (sindroame QT congenitale)

Dacă aveți nelămuriri, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Amifampridină SERB, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți

Astm bronșic

Antecedente de crize epileptice (convulsii)

Probleme renale

Probleme hepatice

Medicul dumneavoastră va monitoriza cu atenție modul în care acționează Amifampridină SERB în cazul dumneavoastră și este posibil să trebuiască să modifice doza medicamentelor pe care le luați. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza inima la inițierea tratamentului și apoi în fiecare an.

Dacă suferiți de SMLE, dar nu aveți cancer, medicul dumneavoastră va efectua o evaluare amănunțită a potențialului risc de cancer cu Amifampridină SERB înainte de începerea tratamentului.

Spuneți oricărui medic care vă consultă că utilizați Amifampridină SERB.

Opriți tratamentul și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în caz de:

Crize epileptice (convulsii)

Astm bronșic.

Amifampridină SERB împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca unele medicamente să interacționeze cu Amifampridină SERB când sunt luate împreună. Următoarele medicamente nu trebuie combinate cu Amifampridină SERB: medicamente care pot modifica activitatea electrică a inimii dumneavoastră (prelungirea intervalului QT – detectabilă la electrocardiogramă), de exemplu sultropidă, disopiramidă, cisapridă, domperidonă, rifampicină și ketoconazol (vezi „Nu luați Amifampridină SERB”)

Este mai ales important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați unul dintre următoarele medicamente sau plănuiți să începeți administrarea următoarelor medicamente:

Medicamente pentru malarie (de exemplu halofantrină și meflochină)

Tramadol (un analgezic)

Antidepresive – antidepresive triciclice (de exemplu clomipramină, amoxapină), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de exemplu citalopram, dapoxetină) și antidepresive atipice (de exemplu bupropionă)

Medicamente pentru probleme psihice (de exemplu haloperidol, carbamazepină, clorpromazină, clozapină)

Medicamente pentru tratarea bolii Parkinson – anticolinergice (de exemplu mesilat de trihexifenidil), inhibitori MAO-B (de exemplu selegilină, deprenil), inhibitori COMT (de exemplu entacaponă)

Medicamente pentru tratarea alergiilor – antihistaminice (de exemplu terfenadină, astemizol, cimetidină)

Medicamente pentru relaxarea mușchilor - (de exemplu mivacurium, pipercurium, suxametoniu)

Sedative (de exemplu barbiturice)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Amifampridină SERB nu trebuie utilizat dacă sunteți gravidă. Trebuie să folosiți metode eficace de contracepție pe toată durata tratamentului. Dacă descoperiți că sunteți gravidă în timpul tratamentului, informați-vă imediat medicul.

Nu se cunoaște dacă Amifampridină SERB se excretă în laptele matern la om. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu Amifampridină SERB în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate cauza somnolență, amețală, crize epileptice (convulsii) și vedere încețoșată, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați aceste reacții adverse.

3. Cum să luați Amifampridină SERB

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza pe care trebuie să o luați este stabilită de medicul dumneavoastră în funcție de intensitatea simptomelor pe care le prezentați și de anumiți factori genetici. Această doză vi se potrivește doar dumneavoastră.

Doza inițială este de 5 mg de amifampridină (jumătate de comprimat) de trei ori pe zi (adică 15 mg pe zi). Medicul dumneavoastră poate mări această doză lent mai întâi la 5 mg (jumătate de comprimat) de patru ori pe zi (adică 20 mg pe zi). Apoi, medicul dumneavoastră poate continua să vă crească doza zilnică totală adăugând 5 mg (jumătate de comprimat) pe zi, la fiecare 4-5 zile.

Doza maximă recomandată este de 60 mg pe zi (adică în total șase comprimate de administrat la anumite intervale pe durata zilei). Dozele zilnice totale de peste 20 mg trebuie împărțite în două până la patru doze separate. Nicio doză individuală nu trebuie să depășească 20 mg (două comprimate).

Comprimatele au o linie mediană care permite înjumătățirea acestora. Comprimatele trebuie înghițite cu apă și se vor lua în timpul mesei.

Pacienți cu probleme hepatice/renale:

Amifampridină SERB trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu problemele renale sau hepatice. Se recomandă o doză inițială de 5 mg (o jumătate de comprimat) Amifampridină SERB zilnic la pacienții cu probleme hepatice sau renale moderate sau severe. Pentru pacienții cu probleme hepatice sau renale ușoare se recomandă o doză inițială de 10 mg (5 mg de două ori pe zi) Amifampridină SERB zilnic. La acești pacienți, doza de Amifampridină SERB trebuie mărită mai lent decât la cei fără probleme hepatice sau renale, dozele crescând cu câte 5 mg la fiecare 7 zile. Dacă apar efecte secundare, vă rugăm să îl întrebați pe medicul dumneavoastră, deoarece este posibil să fie necesară întreruperea creșterii dozei.

Dacă luați mai mult Amifampridină SERB decât trebuie

Dacă luați mai mult Amifampridină SERB decât ar fi trebuit, puteți suferi de vomă sau dureri de stomac. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă uitați să luați Amifampridină SERB

Dacă uitați să luați Amifampridină SERB, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, ci continuați să vă urmați tratamentul așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Amifampridină SERB

Dacă tratamentul este întrerupt, puteți prezenta simptome cum sunt oboseală, reflexe lente și constipație. Nu întrerupeți tratamentul fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți tratamentul și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în caz de:

Crize epileptice (convulsii)
Astm bronșic

Reacțiile adverse cele mai frecvente care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane sunt:

Furnicături și amorțeală în jurul gurii și la nivelul extremităților (cum ar fi picioarele și mâinile)
Reducerea sensibilității sau senzației la atingere
Greață
Amețeală
Transpirație abundentă, transpirație rece.

Reacții adverse frecvente care pot afecta până la 1 din 10 persoane sunt:

Dureri de stomac
Mâini și picioare reci

Alte reacții adverse sunt:

Intensitatea și incidența majorității reacțiilor adverse depind de doza pe care o luați. Au fost, de asemenea, raportate următoarele reacții adverse (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
Sindromul Raynaud (tulburare circulatorie care afectează degetele de la mâini și de la picioare)
Diaree
Crize epileptice (convulsii)
Tuse, mucus excesiv sau vâscos în căile respiratorii, criză de astm bronșic la pacienți astmatici sau pacienți cu antecedente de astm
Vedere încețoșată
Tulburări ale ritmului bătăilor inimii, bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
Slăbiciune, oboseală, dureri de cap,
Anxietate, tulburări de somn, somnolență,
Coree (tulburare de mișcare), mioclonie (spasm sau convulsie musculară)
Creșteri ale valorilor anumitor enzime hepatice (transaminaze) observate la analizele de sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Amifampridină SERB

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Amifampridină SERB

Substanța activă este amifampridină. Fiecare comprimat conține fosfat de amifampridină, echivalent cu 10 mg amifampridină.

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de calciu.

Cum arată Amifampridină SERB și conținutul ambalajului

Comprimat de culoare albă, plan pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

10 x 1 comprimate în blistere perforate cu doze unitare.

Mărimi de ambalaj de 90 x 1 comprimate, 100 x 1 comprimate și 120 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Fabricanții

EXCELLA GmbH & Co. KG

Nürnberg Strasse 12

90537 Feucht

Germania

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgia

Acest prospect a fost revizuit în

Amifampridină SERB conține aceeași substanță activă și acționează în același mod ca „medicamentul de referință” deja autorizat în UE. Medicamentul de referință pentru Amifampridină SERB a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind medicamentul de referință. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre medicamentul de referință și orice actualizări privind medicamentul de referință vor fi incluse de asemenea, după cum este necesar, în informațiile pentru Amifampridină SERB, cum este acest prospect.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.