

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FIRDAPSE 10 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält Amifampridinphosphat, entsprechend 10 mg Amifampridin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Weiß, runde, flache Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung des Lambert-Eaton-Myasthenischen Syndroms (LEMS) bei Erwachsenen.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung ist unter Aufsicht eines in der Behandlung der Krankheit erfahrenen Arztes einzuleiten.

FIRDAPSE sollte aufgeteilt auf mehrere Dosen, drei- bis viermal täglich, eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 15 mg pro Tag; diese kann durch Erhöhung um 5 mg alle 4 bis 5 Tage bis auf ein Maximum von 60 mg pro Tag gesteigert werden. Eine Einzeldosis darf 20 mg nicht überschreiten.

Die Tabletten sind mit den Mahlzeiten einzunehmen.

Nur zum Einnehmen.

#### Kinder und Jugendliche

FIRDAPSE wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Wenn FIRDAPSE bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz angewendet wird, ist Vorsicht geboten. Eine Anfangsdosis von 5 mg FIRDAPSE wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nieren- oder Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg FIRDAPSE empfohlen. Bei diesen Patienten ist die Dosis langsamer zu titrieren als bei Patienten ohne Leber- oder Niereninsuffizienz; die Dosen sind in Schritten von 5 mg alle 7 Tage zu steigern. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosissteigerung abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Epilepsie
- nicht kontrolliertes Asthma
- gleichzeitige Anwendung von Sultoprid (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit einem bekannten Potential für die Auslösung von QTc-Verlängerung
- bei Patienten mit kongenitalen QT-Syndromen (siehe Abschnitt 4.4)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden keine Studien an Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz durchgeführt. Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz müssen wegen des Risikos deutlich erhöhter Exposition gegenüber dem Arzneimittel sorgfältig überwacht werden. Die Amifampridin-Dosis ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz langsamer zu titrieren als bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion. Wenn unerwünschte Wirkungen auftreten, ist die Dosissteigerung abubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Exposition gegenüber Amifampridin ist mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle verbunden. Das Risiko für Anfälle ist dosisabhängig und bei Patienten mit Risikofaktoren, die die epileptische Krampfschwelle erniedrigen, erhöht; dazu gehört die Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich die Schwelle für das Auftreten epileptischer Anfälle erniedrigen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Krampfanfall auftritt, ist die Behandlung abubrechen.

Amifampridin wurde nicht vollständig an Karzinogenitätsmodellen getestet, und das mit der Behandlung verbundene Karzinogenitätsrisiko wurde nicht bestimmt. Die Anwendung von Amifampridin bei Patienten mit der nicht-paraneoplastischen Form von LEMS sollte erst nach sorgfältiger Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten eingeleitet werden.

Klinische und EKG-Überwachung sind bei der Einleitung der Behandlung und danach jährlich angezeigt. Bei Zeichen und Symptomen, die auf kardiale Arrhythmien hindeuten, ist sofort ein EKG durchzuführen.

Die Patienten müssen angewiesen werden, jeden ihrer behandelnden Ärzte darüber zu informieren, dass sie dieses Arzneimittel einnehmen, da eine engmaschige Überwachung einer Begleiterkrankung, insbesondere von Asthma, erforderlich sein kann.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *in-vitro*- oder *in-vivo*-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es ist nicht bekannt, wie Amifampridin ausgeschieden wird.

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### *Arzneimittel, die durch Stoffwechsel oder aktive Sekretion ausgeschieden werden*

Es gibt keine Daten darüber, welche Enzyme an dem Stoffwechsel von Amifampridin oder den Wirkungen von Amifampridin auf den Stoffwechsel oder die aktive Sekretion anderer Arzneimittel beteiligt sind. Demzufolge ist besondere Vorsicht bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die durch Stoffwechsel oder aktive Sekretion ausgeschieden werden. Überwachung ist ratsam, wenn dies möglich ist. Die Dosis des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels ist erforderlichenfalls anzupassen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Substanzen, die potente Inhibitoren von Enzymen sind, die Arzneimittel verstoffwechseln (siehe Abschnitt 5.2)*

Die Art der Elimination von Amifampridin ist nicht bekannt. Potente Enzyminhibitoren, z. B. Cimetidin, Ketoconazol, können u. U. den Stoffwechsel von Amifampridin hemmen und dadurch zu erhöhter Amifampridin-Exposition beitragen. Wenn die Behandlung mit einem potenten Enzyminhibitor eingeleitet wird, sind die Patienten engmaschig auf unerwünschte Wirkungen zu überwachen. Wenn die Behandlung mit einem potenten Inhibitor abgesetzt wird, sollten die Patienten auf Wirksamkeit überwacht werden, da eine Steigerung der Amifampridin-Dosis erforderlich sein kann.

*Substanzen, die potente Induktoren von Enzymen sind, die Arzneimittel verstoffwechseln (siehe Abschnitt 5.2)*

Potente Induktoren von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Rifamycine, können u. U. die Elimination von Amifampridin steigern und zu einer subtherapeutischen Exposition gegenüber Amifampridin beitragen. Während der ersten Wochen nach Einleitung oder Beendigung einer solchen Behandlung könnte eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Derzeit liegen keine Informationen über die Wechselwirkung zwischen Amifampridin und Cytochrom P450 vor.

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von FIRDAPSE ist Folgendes zu berücksichtigen:

Die gleichzeitige Anwendung von Sultoprid ist kontraindiziert, da diese Kombination das Risiko für ventrikuläre Tachykardie, insbesondere für Torsades de pointes erhöhen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

### Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

*Arzneimittel, die bekanntermaßen die epileptische Krampfschwelle herabsetzen*

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und Substanzen, die bekanntermaßen die epileptische Krampfschwelle herabsetzen, führt zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle. Die Entscheidung, krampffördernde Substanzen oder Substanzen, die die epileptische Krampfschwelle herabsetzen, gleichzeitig anzuwenden, sollte sorgfältig im Hinblick auf den Schweregrad der damit verbundenen Risiken abgewogen werden. Zu diesen Substanzen gehören die meisten Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), Neuroleptika (Phenothiazine und Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion und Tramadol (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Kombinationen, die zu berücksichtigen sind

*Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung*

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und Arzneimitteln mit anticholinergem Wirkung kann die Wirkung beider Wirkstoffe herabsetzen und ist zu berücksichtigen. Zu den Arzneimitteln mit anticholinergem Wirkung zählen trizyklische Antidepressiva, die meisten anticholinergen H1-Antihistaminika, Anticholinergika, Antiparkinsonmittel, anticholinerge Spasmolytika, Disopyramid, Phenothiazin-Neuroleptika und Clozapin.

*Arzneimittel mit cholinergem Wirkung*

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und Arzneimitteln mit cholinergem Wirkung (z. B. direkte oder indirekte Cholinesteraseinhibitoren) kann zu einer erhöhten Wirkung beider Arzneimittel führen und ist zu berücksichtigen.

*Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien*

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (z. B. Mivacurium, Pipercurium) kann zu einer verminderten Wirkung beider Arzneimittel führen und ist zu berücksichtigen.

#### *Depolarisierende Muskelrelaxantien*

Die gleichzeitige Anwendung von FIRDAPSE und depolarisierenden Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium) kann zu einer verminderten Wirkung beider Arzneimittel führen und ist zu berücksichtigen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für Amifampridin liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Über die Wirkungen von Amifampridin auf die Reproduktionsfunktion liegen keine präklinischen Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitt 5.3).

FIRDAPSE sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Sowohl zeugungsfähige Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit FIRDAPSE zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Amifampridin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Amifampridin in die Milch ist in Tierstudien nicht untersucht worden. FIRDAPSE sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund von unerwünschten Wirkungen wie Schläfrigkeit, Benommenheit, Krampfanfällen und verschleiertem Sehen kann FIRDAPSE geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Das Lambert-Eaton-Myasthenische Syndrom ist eine sehr seltene genetische Störung. Folglich gibt es aufgrund der kleinen Anzahl betroffener Patienten sehr wenig Informationen über die unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Amifampridin.

Die in der veröffentlichten Literatur am meisten berichteten unerwünschten Wirkungen sind Parästhesien (wie z. B. periphere und peribukkale Parästhesien) und gastrointestinale Beschwerden (wie Epigastralgie, Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen). Die Intensität und Inzidenz der meisten unerwünschten Wirkungen ist dosisabhängig.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls berichtet:

- Psychiatrische Erkrankungen: Schlafstörungen;
- Erkrankungen des Nervensystems: Konvulsionen, Angstzustände, Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Chorea, Myoklonie;
- Augenerkrankungen: verschleiertes Sehen;
- Herzerkrankungen: Herzrhythmusstörungen, Palpitation.
- Gefäßerkrankungen: Raynaud-Syndrom, kalte Extremitäten;
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten, bronchiale Hypersekretion, Asthma-Anfall bei asthmatischen Patienten oder Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte;
- Leber- und Gallenerkrankungen: erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen).

Da nur sehr begrenzte Daten vorliegen, ist es nicht möglich, die Häufigkeiten einzelner unerwünschter Wirkungen einzuschätzen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Da die Wirkungen dosisabhängig sind, geht man davon aus, dass zu den Manifestationen akuter Überdosierung allgemeine Schwäche in Kombination mit diffusen Parästhesien, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen gehören. Bei Überdosierung sollten die Patienten die Behandlung absetzen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Unterstützende Behandlung sollte in dem Maß erfolgen werden, wie dies klinisch indiziert ist. Dazu gehört engmaschige Überwachung der Vitalzeichen und des kardialen Status des Patienten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem,  
ATC-Code: N07XX05.

Amifampridin blockiert die spannungsabhängigen Kaliumkanäle und verlängert dadurch die Depolarisation der präsynaptischen Zellmembran. Die Verlängerung des Wirkungspotentials fördert den Kalziumtransport in die Nervenenden. Die daraus resultierende Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentrationen erleichtert die Exozytose acetylcholinhaltiger Vesikel, was wiederum die neuromuskuläre Transmission fördert.

Es verbessert die Muskelstärke und die Amplituden des Summenmuskelaktionspotentials (CMAP - compound muscle action potential) in Ruhe mit einer gewichteten mittleren Gesamtdifferenz von 1,69 mV (95 % CI 0,60 - 2,77).

Das pharmakodynamische Profil von Amifampridin wurde für eine Palette von Dosierungen untersucht. Eine prospektive, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie an 26 Patienten mit Lambert-Eaton-Myasthenischem Syndrom (LEMS) berichtete klinische Wirksamkeit für Amifampridin bei der empfohlenen maximalen Standarddosis von 60 mg/Tag (Sanders *et al.* 2000). Zwei weitere Studien an insgesamt 57 Patienten mit LEMS berichteten Daten für höhere Amifampridin-Dosierungen. McEvoy *et al.* berichteten 1989 Daten aus einer Kurzzeitstudie an 12 Patienten mit LEMS. Daraus ging hervor, dass die Anwendung von Amifampridin in Dosierungen bis zu 100 mg/Tag für einen Zeitraum von 3 Tagen bei der Behandlung autonomer und motorischer Symptome von LEMS wirksam war. Sanders *et al.* legten 1998 Daten über Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Amifampridin bei Dosierungen bis zu 100 mg pro Tag an 45 Patienten mit LEMS vor, die im Durchschnitt 31 Monate behandelt wurden. Deshalb können in Ausnahmefällen höhere Dosierungen bis zu maximal 80 mg pro Tag von Nutzen sein, wenn sie zusammen mit einer entsprechenden Sicherheitsüberwachung angewendet werden. Es wird empfohlen, dass die Dosissteigerung von 60 mg pro Tag auf 80 mg pro Tag in Erhöhungen von 5 mg alle 7 Tage erfolgt. Die Dosissteigerung muss abgesetzt werden, wenn unerwünschte Wirkungen oder EKG-Anomalien festgestellt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption:

Amifampridin wird schnell resorbiert, und Spitzenplasmakonzentrationen ( $T_{max}$ ) werden 20 Minuten bis 1 Stunde nach Aufnahme erreicht. Die Wirkung gleichzeitiger Nahrungsaufnahme auf die Resorption von Amifampridin wurde bisher nicht untersucht.

#### Verteilung:

Es wurden keine Studien durchgeführt.

#### Biotransformation:

Es liegen keine Daten über Metabolite von Amifampridin vor, und die metabolisierenden Enzyme wurden nicht identifiziert.

#### Elimination:

Die Art der Elimination von Amifampridin ist nicht bekannt. Amifampridin wird möglicherweise hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Amifampridin kann 24 Stunden nach Anwendung im Serum nicht mehr nachgewiesen werden.

#### Besondere Patientengruppen:

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik von Amifampridin bei Kindern und bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Amifampridin wurde nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Für Amifampridin liegen nur begrenzte präklinische Daten vor.

Studien zur Sicherheitspharmakologie an Ratten ergaben bis zu 40 mg/kg keine Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden ließen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, ein erhöhtes Leber- und Nierengewicht und kardiale Wirkungen (atrio-ventrikulärer Block 2. Grades) erkennen. Aufgrund der Sensitivität der verwendeten Tiermodelle wurden in Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Humanexposition erreicht.

Es wurden keine Langzeittoxizitätsstudien von mehr als 4-wöchiger Dauer durchgeführt.

Amifampridin war in einer Standardatterie von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests nicht genotoxisch, aber die Ergebnisse vollständiger Karzinogenitätsstudien liegen nicht vor.

Studien über Reproduktionstoxizität oder Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Calciumstearat (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Thermogeformte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (Thermogeformte Aluminium-PVC/PVDC-Laminate), die 10 Tabletten enthalten.

Ein Umkarton enthält 100 Tabletten mit 10 Streifen zu jeweils 10 Tabletten.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

EUSA Pharma SAS  
3 allée des Séquoias  
F-69760 LIMONEST  
Frankreich  
Tel.-Nr.: +33 (0)4 37 49 85 85  
Fax-Nr.: +33 (0)4 37 49 86 01  
E-Mail: medinfo@eusapharma.com

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/601/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

23 Dezember 2009

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA): <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.