

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amifampridin Accord 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg amifampridina v obliki amifampridinijevega fosfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do umazano bela, okrogla tableta, ki je ploska na eni strani in ima zarezo na drugi. Premer tablete je približno 10 mm. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje Lambert-Eatonovega miastenijskega sindroma (LEMS) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju te bolezni.

Odmerjanje

Zdravilo Amifampridin Accord je treba jemati v razdeljenih odmerkih, trikrat ali štirikrat na dan. Priporočeni začetni odmerek je 15 mg amifampridina na dan, ki pa se lahko povečuje po 5 mg vsakih 4 do 5 dni do največ 60 mg na dan. Posamezni odmerek ne sme preseči 20 mg.

Tablete je treba vzeti s hrano. Za več informacij o biološki uporabnosti amifampridina na tešče in s hrano glejte poglavje 5.2.

V primeru prekinitve zdravljenja se lahko pri bolnikih pojavijo simptomi Lambert-Eatonovega miastenijskega sindroma (LEMS).

Ledvična ali jetrna okvara

Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je potrebna previdnost pri jemanju zdravila Amifampridin Accord. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je priporočeni začetni odmerek 5 mg amifampridina enkrat na dan. Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je priporočeni začetni odmerek 10 mg amifampridina (5 mg dvakrat na dan) na dan. Pri teh bolnikih je treba odmerek titrirati počasneje kot pri tistih brez okvarjenega delovanja ledvic ali jeter, odmerek povečujte po 5 mg vsakih 7 dni. Če se pojavijo neželeni učinki, je treba titracijo s povečevanjem odmerka prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost amifampridina pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- epilepsija,
- neobvladovana astma,
- sočasna uporaba sultoprida (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba zdravil z ozkim terapevtskim oknom (glejte poglavje 4.5),
- sočasna uporaba zdravil, ki lahko podaljšajo QTc,
- pri bolnikih s kongenitalnimi sindromi QT (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična in jetrna okvara

Farmakokinetiko amifampridina so ocenili v študiji I. faze z enkratnim odmerkom pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 5.2).

Študije pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter niso bile opravljene. Zaradi tveganja bistvenega povečanja izpostavljenosti zdravilu je treba bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter natančno spremljati. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je treba odmerek amifampridina titrirati počasneje kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter. Če se pojavijo neželeni učinki, je treba titracijo s povečevanjem odmerka prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Epileptični napadi

Izpostavljenost amifampridinu je povezana s povečanim tveganjem epileptičnih napadov. Tveganje napadov je odvisno od odmerka in je večje je pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki zmanjšajo prag za nastanek epileptičnega napada; vključno z uporabo zdravila skupaj z drugimi zdravili, za katere je znano, da znižajo prag za nastanek epileptičnega napada (glejte poglavje 4.5). V primeru epileptičnega napada je treba zdravljenje prekiniti.

Kancerogenost

V 2-letni študiji kancerogenosti so bili ugotovljeni benigni in maligni nevrinomi (švanomi) pri podganah, ki so v prehrani dobivale amifampridin (glejte poglavje 5.3). Amifampridin ni bil genotoksičen pri standardni skupini preskusov *in vitro* ter *in vivo*. V danem časovnem obdobju ni znana povezava med uporabo amifampridina in razvojem tumorjev pri ljudeh.

Večina švanomov je benignih in asimptomatičnih. Nastanejo lahko na številnih mestih, zato so klinične slike lahko različne. Na diagnozo švanoma je treba pomisliti pri bolnikih, pri katerih so izraženi simptomi, kot je masa, ki je ob dotiku boleča, ali simptomi, podobni kompresijski nevropatiji. Švanomi po navadi rastejo počasi, prisotni pa so lahko mesece ali leta, ne da bi prišlo do nastajanja simptomov. Koristi nadaljnjega zdravljenja z amifampridinom je treba preučiti pri vseh bolnikih, pri katerih pride do razvoja švanoma.

Amifampridin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za razvoj švanomov, npr. bolnikih, pri katerih je v preteklosti prišlo do razvoja takšnih tumorjev, ali bolnikih z anamnezo neurofibromatoze tipa 2 ali *schwannomatosis* (obliko neurofibromatoze).

Učinki na srce

Klinično in elektrokardiogramsko (EKG) spremljanje je indicirano ob uvedbi zdravljenja in nato vsako leto. V primeru znakov in simptomov srčnih aritmij je treba nemudoma opraviti EKG

Sočasne bolezni

Bolnikom morate povedati, da morajo vse zdravnike, ki jih obravnavajo, obvestiti, da jemljejo zdravilo Amifampridin Accord, ker bo morda treba natančno spremljanje sočasnih bolezni, zlasti astme.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Zdravila, ki se izločajo s presnovo ali aktivnim izločanjem

Ni podatkov o učinkih amifampridina na presnovo ali aktivno izločanje drugih zdravil. Zato je potrebna posebna pozornost pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki se izločajo s presnovo ali aktivnim izločanjem. Če je možno, je priporočljivo spremljanje. Odmerek sočasno uporabljenega zdravila je treba po potrebi prilagoditi. Sočasna uporaba zdravil z ozkim terapevtskim oknom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Učinkovine, ki so močni zaviralci encimov, ki presnavljajo zdravila (glejte poglavje 5.2)

Ni verjetno, da bi močni zaviralci encima citokrom P450 (CYP450), npr. cimetidin, ketokonazol, zavirli presnovo amifampridina s humanimi encimi N-acetil-transferaze (NAT) in povzročili povečano izpostavljenost amifampridinu. Rezultati iz študije zaviranja CYP450 *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi imel amifampridin vlogo pri medsebojnem delovanju zdravil zaradi presnove, povezane z zaviranjem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4 presnove sočasno dajanih zdravil. Ne glede na to je treba bolnike ob uvedbi zdravljenja z močnim zaviralcem encimov ali zaviralcem ledvičnih transporterjev natančno spremljati glede pojava neželenih učinkov. Če se zdravljenje z močnim zaviralcem encimov prekine, je treba pri bolnikih spremljati učinkovitost zdravila, saj bo morda potrebno odmerek amifampridina povečati.

Učinkovine, ki so močni induktorji encimov, ki presnavljajo zdravila (glejte poglavje 5.2)

Rezultati iz študij *in vitro* kažejo, da je malo možnosti za medsebojno delovanje zdravil, ker amifampridin inducira encime CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4.

Farmakodinamične interakcije

Zaradi farmakodinamičnih lastnosti amifampridina je sočasna uporaba s sultopridom ali drugimi zdravili, ki dokazano podaljšujejo interval QT (npr. dizopiramid, cisaprid, domperidon, rifampicin in ketokonazol) kontraindicirana, saj lahko ta kombinacija poveča tveganje ventrikularne tahikardije, zlasti torsade de pointes (glejte poglavji 4.3 in 5.1).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe

Zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnega napada

Sočasna uporaba amifampridina in snovi, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnega napada, lahko povzročijo povečano tveganje napadov. O sočasni uporabi prokonvulzantnih učinkovin ali snovi, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnega napada, je treba presoditi ob upoštevanju resnosti povezanih tveganj. Med te učinkovine spada večina antidepresivov (triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina), nevroleptiki (fenotiazini in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Zdravila z atropinskimi učinki

Sočasna uporaba amifampridina in zdravil z atropinskimi učinki lahko zmanjša učinek obeh zdravilnih učinkovin, kar je treba upoštevati. Zdravila z atropinskimi učinki so triciklični antidepresivi, večina

atropinski antihistaminiki H1, antiholinergiki, zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, atropinski antispazmodiki, dizopiramid, fenotiazinski nevroleptiki in klopazin.

Zdravila s holinergičnimi učinki

Sočasna uporaba amifampridina in zdravil s holinergičnimi učinki (npr. neposredni ali posredni zaviralci holinesteraze) lahko poveča učinek obeh zdravil, kar je treba upoštevati.

Zdravila, ki delujejo kot nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Sočasna uporaba amifampridina in zdravil z nedepolarizirajočimi relaksacijskimi učinki na mišice (npr. mivakurij in piperkurij) lahko zmanjša učinek obeh zdravil, kar morate upoštevati.

Zdravila, ki delujejo kot depolarizirajoči mišični relaksanti

Sočasna uporaba amifampridina in zdravil z depolarizirajočimi relaksacijskimi učinki na mišice (npr. suksametonij) lahko zmanjša učinek obeh zdravil, kar je treba upoštevati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amifampridina ne smete uporabljati med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z amifampridinom. Kliničnih podatkov o uporabi amifampridina pri nosečnicah ni. Amifampridin ni imel učinka na preživetje in razvoj zarodka/ploda pri kuncih, pri podganjih samicah pa je bila opažena višja stopnja mrtvorojenih mladičev (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se amifampridin izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki o razmnoževanju pri živalih kažejo prisotnost amifampridina v mleku doječih mater. Ocena dojenih novorojenih mladičev ni pokazala nobenih neželenih učinkov pri izpostavljenosti amifampridinu preko materinega mleka. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z amifampridinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Na voljo so predklinični podatki o vplivu amifampridina na sposobnost razmnoževanja. V predkliničnih študijah amifampridina ni bilo opaženega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Amifampridin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi neželenih učinkov kot so zaspanost, omotica, napadi in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše navedeni neželeni učinki so parestezije (kot so periferne in peribukalne parestezije) ter prebavne bolezni (kot so epigastralgija, driska, navzea in bolečine v trebuhu). Jakost in pojavnost večine neželenih učinkov sta odvisna od odmerka.

V preglednici 1 spodaj so navedeni poročani neželeni učinki z amifampridinom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni

($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v klinični študiji za ocenitev učinkov amifampridina na repolarizacijo srca pri enkratnem odmerku 30 mg ali 60 mg pri zdravih prostovoljcih.

Preglednica 1: Poročani neželeni učinki z amifampridinom

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	MedDRA Priporočeni izraz	Pogostnost
Psihiatrične motnje	motnje spanja, tesnoba	neznana
Bolezni živčevja	konvulzije, horea, mioklonija, zaspanost, šibkost, utrujenost, glavobol	neznana
	omotica ¹ , hipestezijska ¹ , parestezijska ¹	zelo pogosti
Očesne bolezni	zamegljen vid	neznana
Srčne bolezni	motnje srčnega ritma, palpitacije	neznana
Žilne bolezni	Raynaudov sindrom	neznana
	hladne okončine ¹	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhialna hipersekrecija, napad astme pri astmatičnih bolnikih ali bolnikih z anamnezo astme, kašelj	neznana
Bolezni prebavil	oralna hipestezijska ¹ , oralna parestezijska ¹ , periferna in peribukalna parestezijska, navzea ¹	zelo pogosti
	bolečine v trebuhu	pogosti
	diareja, bolečina v epigastričnem predelu	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane ravni jetrnih encimov (transaminaz)	neznana
Bolezni kože in podkožja	hiperhidroza ¹ , hladen znoj ¹	zelo pogosti

¹ Neželeni učinki, o katerih so poročali v klinični študiji za ocenitev učinkov amifampridina na repolarizacijo srca pri enkratnem odmerku 30 mg ali 60 mg pri zdravih prostovoljcih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Manifestacije akutnega prevelikega odmerjanja vključujejo bruhanje in bolečine v trebuhu. Bolnik mora v primeru prevelikega odmerjanja prekiniti zdravljenje. Specifičen antidot ni znan. Zagotavljati je treba podporno oskrbo glede na klinične indikacije, vključno z natančnim spremljanjem življenjskih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX05.

Mehanizem delovanja

Amifampridin zavira napetostno odvisne kalijeve kanalčke in s tem podaljša predsiniptično depolarizacijo celične membrane. Podaljšanje akcijskega potenciala pospeši prenos kalcija v živčne konice. Posledično povečanje znotrajceličnih koncentracij kalcija pospešuje eksocitozo mešičkov z acetilholinom, ki nato pospešujejo živčno-mišični prenos. Izboljša mišično moč in amplitude mirovnega sestavljenega mišičnega akcijskega potenciala (CMAP) s skupno razliko uteženih povprečnih vrednosti 1,69 mV (95-odstotni interval zaupanja od 0,60 do 2,77).

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični profil amifampridina so preučili v razponu odmerkov. V prospektivni, s placebom nadzorovani randomizirani študiji pri 26 bolnikih z Lambert-Eatonovim miastenjskim sindromom (LEMS) so poročali o klinični učinkovitosti amifampridina pri standardnem priporočenem največjem odmerku 60 mg/dan (Sanders *et al* 2000). V dveh drugih študijah so pri 57 bolnikih z LEMS zbirali podatke o višjih odmerkih amifampridina. V prispevku McEvoy *et al* 1989 so objavljeni podatki kratkoročne študije pri 12 bolnikih z LEMS, ki dokazujejo, da je dajanje amifampridina v odmerkih do 100 mg/dan v trajanju 3 dni učinkovito pri zdravljenju avtonomnih in motoričnih simptomov LEMS. V prispevku Sanders *et al* 1998 so predstavili podatke o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z odmerki amifampridina do 100 mg/dan pri 45 bolnikih z LEMS, ki so bili zdravljeni v povprečju 31 mesecev. Zato so morda v izjemnih primerih ob ustreznem spremljanju varnosti koristni višji odmerki do največ 80 mg/dan. Priporočljivo je, da se titracija odmerka iz 60 mg/dan na 80 mg/dan opravi z zvišanji po 5 mg vsakih 7 dni. Če se pojavijo neželeni učinki ali nenormalnosti EKG, je treba titracijo s povečevanjem odmerka prekiniti.

Učinek enega 30-miligramskega ali 60-miligramskega odmerka amifampridinfosfata so uporabili za oceno razmerja med farmakokinetiko in intervalom QTc koncentracije amifampridina na izpostavljenost repolarizaciji srca pri zdravih prostovoljcih. Ocenitev je bila izvedena v dvojno slepi, randomizirani, navzkrižni študiji 1. faze za določitev učinkov amifampridinfosfata v teh odmerkih na EKG v primerjavi s placebom in moksifloksacinom (pozitivna kontrola) pri zdravih moških in ženskah, ki so počasni acetilatorji ($n = 52$). Amifampridinfosfat glede na meritve srčnega utripa ter trajanja intervalov PR in QRS ni imel nobenega učinka na srčni utrip, atrioventrikularno prevajanje ali depolarizacijo srca. Po uporabi amifampridinfosfata niso pri nobenem preskušancu nastopile nove klinično pomembne morfološke spremembe EKG-ja. Amifampridinfosfat ni imel opaznega učinka na repolarizacijo srca, ocenjeno z uporabo intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana študija odtegnitve zdravila je ocenjevala učinkovitost in varnost amifampridinijevega fosfata pri odraslih bolnikih z LEMS, ki so bili stari 18 let ali več ($n = 26$). Bolniki so prejeli amifampridinijev fosfat v stabilnih odmerkih in z enako pogostnostjo vsaj 7 dni pred randomizacijo. V tej štiridnevni študiji so bolnike randomizirali (1 : 1) v skupino z amifampridinijevim fosfatom (z optimalnim odmerkom za bolnika) ali skupino s placebom na dan 0. Izhodiščne ocene so bile pridobljene na dan 0. Primarni opazovani dogodek je bila sprememba od izhodišča (CFB) pri bolnikovi globalni oceni (*Patient Global Impression – SGI*) in kvantitativni oceni miastenije gravis (QMG) na dan 4. Drugi opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba v rezultatu CGI-I od izhodišča na dan 4, ki jo je določil lečeči zdravnik. Bolniki so lahko prejeli stabilne odmerke periferno delujočih zaviralcev holinesteraze ali kortikosteroidov. Bolniki, ki so pred kratkim jemali imunomodularna zdravila (npr. azatioprin, mikofenolat, ciklosporin), rituksimab, intravenski imunoglobulin G in plazmaferezo, so bile iz študije izvezeti. Mediana starost bolnikov je bila 55,5 let (razpon: 31 do 75 let), 62 % je bilo žensk in 38 % je bilo moških.

Po 4-dnevem dvojno slepem obdobju odtegnitve zdravila so bolniki, ki so prejeli amifampridinjev fosfat, ohranili mišično moč v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in pri katerih se je mišična moč poslabšala. Opažena povprečna razlika med zdravljenjema v celotni QMG in spremembi SGI od izhodišča je bila -6,54 (95-odstotni interval zaupanja: -9,78, -3,29; $p = 0,0004$) oziroma 2,95 (95-odstotni interval zaupanja: 1,53, 4,38; $p = 0,0003$); oboje je statistično pomembna razlika, ki je v korist amifampridinjevega fosfata. Poleg tega so ocene CGI-I na dan 4, kot so jih podali zdravniki, pokazale pomembno izboljšanje pri bolnikih, ki so še naprej prejeli amifampridinjev fosfat v primerjavi s placebom ($p = 0,0020$).

Povzetek sprememb pri primarnem in sekundarnem opazovanem dogodku učinkovitosti glede na izhodišče

Ocena	Amifampridin (n = 13)	Placebo (n = 13)
Ocene QMG ^a		
Mediana LS ^d	0,00	6,54
Razlika v mediani LS (95-% IZ)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-vrednost ^d	0,0004	
Ocene SGI ^b		
Mediana LS ^d	-0,64	-3,59
Razlika v mediani LS (95-% IZ)	2,95 (1,53; 4,38)	
p-vrednost ^d	0,0003	
Ocene CGI-I ^c		
Mediana (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-vrednost ^e	0,0020	

^a Razpon ocen QMG 0–39, 13 elementov, pri vsakem testu 0–3 točke. Več točk = slabši simptomi.

^b SGI je 7-točkovna lestvica, ki ocenjuje globalno oceno učinkov študijskega zdravljenja (1 = izjemno slabo do 7 = odlično).

^c CGI-I je 7-točkovna lestvica, ki temelji na spremembah simptomov, vedenja in funkcionalnih sposobnosti (1 = izredno izboljšanje o do 7 = izredno poslabšanje).

^d Sprememba od izhodišča za celotno oceno QMG je bila oblikovana kot odziv, s fiksno določenimi učinki zdravljenja in QMG ob izhodišču.

^e p-vrednost na podlagi Wilcoxonovega testa vsote rangov za razlike v zdravljenju.

Referenčno zdravilo, ki vsebuje amifampridin, je pridobilo dovoljenje za promet v “izjemnih okoliščinah”. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o referenčnem zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi ta povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s povzetkom glavnih značilnosti referenčnega zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno zaužit amifampridin se pri ljudeh hitro absorbira in doseže najvišje plazemske koncentracije (t_{max}) v 0,6 do 1,3 ure po zaužitju (povprečne vrednosti). Pri ljudeh na hitrost in obseg absorpcije amifampridina vpliva vnos hrane (glejte preglednico 2). Prišlo je do zmanjšanja vrednosti C_{max} in AUC in podaljšanja časa do doseženih največjih koncentracij v plazmi, ko se je amifampridinjev fosfat vnašal s hrano, v primerjavi z vnosom brez hrane. V prisotnosti hrane so opazili 2-kratno podaljšanje časa do dosežene vrednosti C_{max} (T_{max}). Podobno sta bili tudi vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ večji v stanju na tešče kot s hrano. Hrana je na splošno upočasnila in zmanjšala absorpcijo amifampridina z zmanjšanjem izpostavljenosti glede na C_{max} za povprečno ~ 44 % in zmanjšanjem izpostavljenosti glede na AUC za ~ 20 % na podlagi razmerja geometrijskih sredin (od stanja s hrano do stanja na tešče).

Razlike v navidezni končni razpolovni dobi v plazmi v študiji vpliva hrane so bile med osebami 3-4-kratne. Biološka uporabnost je približno 93 – 100%, na podlagi zaznanega nepresnovljenega zdravila in glavnega presnovka 3-N-acetiliranega amifampridina v urinu.

Preglednica 2: Farmakokinetični parametri za amifampridin na tešče in s hrano po dajanju enega preoralnega odmerka amifampridin fosfata

Amifampridin 20 mg	C_{max} (ng/ml) povprečni razpon (SD)	AUC_{0-∞} (ng·hr/ml) povprečni razpon (SD)	T_{max} (hr) povprečni razpon (SD)	t_{1/2} (hr) povprečni razpon (SD)
Na tešče (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
S hrano* (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

* Pri vnosu standardiziranega obroka z visoko vsebnostjo maščobe

V študiji z zdravimi prostovoljci sta na sistemsko izpostavljenost amifampridinu bistveno vplivala splošna presnovna acetilacijska aktivnost encimov n-acetil-transferaze (NAT) in genotip NAT2. Geni NAT so močno polimorfni, kar povzroči fenotipe z različnimi stopnjami acetilacije, ki segajo od počasne do hitre. V študiji z zdravimi prostovoljci so bili hitri acetilatorji opredeljeni kot tisti z razmerjem kofeinskega presnovka > 0,3 in počasni acetilatorji kot tisti z razmerjem kofeinskega presnovka < 0,2. Pri počasnih acetilatorjih so v primerjavi s hitrimi acetilatorji opazili bistveno višjo izpostavljenost amifampridinu. Statistično značilne razlike v FK parametrih amifampridina, C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} in navideznega očistka, so med hitrimi in počasnimi acetilatorji opazili na ravni odmerka. V tej študiji je pri počasnih acetilatorjih prišlo do več neželenih učinkov kot pri hitrih acetilatorjih.

Varnostni profil v tej študiji je skladen z neželenimi učinki, opaženimi pri bolnikih, ki so jemali amifampridin.

Preglednica 3: Povprečni FK parametri za amifampridin pri zdravih prostovoljcih po enkratnem peroralnem odmerku (5–30mg) pri fenotipih počasnih in hitrih acetilatorjev

Odmerek amifampridin (mg)	5		10		20		30	
Osebe (n)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotip acetilatorja	hiter	počasen	hiter	počasen	hiter	počasen	hiter	počasen
Povprečni FM parametri amifampridina								
AUC _{0-t} (ng·hr/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C _{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T _{max} (hr)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (hr)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Povprečno razmerje acetilatorjev kofeina za teh 12 oseb, ki so prejele štiri stopnjevane odmerke, je bilo 0,408 za hitre tipe acetilatorjev in 0,172 za počasne tipe acetilatorjev.

Porazdelitev

Porazdelitev amifampridina so preučevali pri podganah. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega [¹⁴C] amifampridina se radioaktivna snov hitro absorbira iz prebavil in porazdeli po vsem telesu. Koncentracije v tkivu so na splošno podobne koncentracijam v plazmi ali večje od njih, pri

čemer je največja koncentracijah v organih izločanja (jetra, ledvice in prebavila) in v nekaterih tkivih z žlezno funkcijo (lakrimalna, salivarna, sluznična, hipofizna in ščitnična žleza).

Biotransformacija

Študije *in vitro* in *in vivo* pri ljudeh kažejo, da se amifampridin presnavlja v en sam glavni presnovek 3-N-acetiliran amifampridin.

Izločanje

Pri ljudeh se 93,2 % do 100 % amifampridina izloči z urinom v 24 urah po odmerjanju v obliki amifampridina (19 %) in presnovka 3-N-acetiliranega amifampridina. Razpolovna doba izločanja iz plazme je približno 2,5 uri za amifampridin in 4 ure za presnovek 3-N-acetilirani amifampridin.

A je v prvi vrsti odgovorna presnova z N-acetilacijo; fenotip acetilatorja pa ima večji učinek na presnovo posameznika in izločanje amifampridina kot izločanje z delovanjem ledvic (glejte preglednico 4).

Okvara ledvic

Izpostavljenost amifampridinu je bila na splošno večja pri osebah z ledvično okvaro kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic; vendar pa je imel fenotip NAT2 večji učinek na posameznikovo izpostavljenost amifampridinu kot status delovanja ledvic (glejte preglednico 4). Izpostavljenost amifampridinu glede na $AUC_{0-\infty}$ je bila do 2-krat večja pri počasnih acetilatorjih in do 3-krat večja pri hitrih acetilatorjih pri hudi okvari ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Na izpostavljenost glede na C_{max} je marginalno vplivala ledvična okvara, ne glede na acetilacijski status.

V nasprotju s tem je na ravni izpostavljenosti 3-N-acetiliranemu presnovku okvara ledvic vplivala v večji meri kot na izpostavljenost amifampridinu. Izpostavljenost 3-N-acetiliranemu presnovku glede na $AUC_{0-\infty}$ je bila do 6,8-krat večja pri počasnih acetilatorjih in do 4-krat večja pri hitrih acetilatorjih pri hudi okvari ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Na izpostavljenost glede na C_{max} je ledvična okvara vplivala le marginalno, ne glede na acetilacijski status. Čeprav je presnovek neaktiven za kalcijeve kanalčke, možni neciljni učinki zaradi kopičenja niso znani.

Preglednica 4: Povprečni FK parametri amifampridina pri osebah z normalnim in okvarjenim delovanjem ledvic po dajanju enkratnega peroralnega odmerka (10 mg) pri počasnih in hitrih fenotipih acetilatorja

<u>Ledvični status</u>	<u>Normalna</u>		<u>Blaga okvara</u>		<u>Zmerna okvara</u>		<u>Huda okvara</u>	
<u>Osebe (n)</u>	4	4	4	4	4	4	4	4
<u>Fenotip NAT2</u>	hiter	počasen	hiter	počasen	hiter	počasen	hiter	počasen
Povprečni FK parametri za amifampridin								
<u>$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)</u>	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
<u>C_{max} (ng/ml)</u>	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
<u>T_{max} (hr)</u>	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
<u>$t_{1/2}$ (hr)</u>	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17

Povprečni FK parametri za 3-N-acetil amifampridin								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C_{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T_{max} (hr)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (hr)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Okvara jeter

Ni podatkov o farmakokinetiki amifampridina pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Podatkov o farmakokinetiki amifampridina pri otrocih ni (glejte poglavje 4.2). Učinek starosti na farmakokinetiko amifampridina ni raziskan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah farmakološke varnosti na podganah niso opazili učinkov, povezanih z dihalnim sistemom, do odmerka 10 mg/kg ali na osrednji živčni sistem do odmerka 40 mg/kg.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah in psih so ugotovili učinke na osrednji ali avtonomni živčni sistem, povečanje mase jeter in ledvic ter učinke na srce (atrioventrikularni blok II. stopnje). Varnostne meje za izpostavljenost pri človeku v študijah na živalih niso bile določene zaradi občutljivosti živalskih modelov.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah, ki so jim zdravilo dajali v prehrani, je amifampridin povzročil manjša, vendar statistično značilna povečanja, povezana z odmerki, pri incidenci nevrinomov pri obeh spolih in incidenci raka endometrija pri samicah. Klinični pomen teh rezultatov ni znan.

Na podlagi izsledkov standardne skupine preskusov *in vitro* in *in vivo* amifampridin ni genotoksičen.

Pri podganah in kuncih so bile izvedene študije reproduktivne in razvojne toksičnosti amifampridina v odmerkih do 75 mg/kg/dan. Amifampridin v odmerkih do 75 mg/kg/dan ni imel neželenega učinka na plodnost pri podganjih samcih in samicah in ni imel vpliva na postnatalni razvoj ali plodnost mladičev živali, ki so prejemale zdravilo. V perinatalni/postnatalni reproduktivni študiji pri brejih podganjih samicah, ki so prejemale amifampridin, je bilo opaženo od odmerka odvisno povečanje deleža samic z mrtvoskotenimi mladiči (16,7–20 %) pri odmerkih 22,5 mg/kg/dan in 75 mg/kg/dan (1,1 in 2,7-kratnik dnevnega odmerka 80 mg pri ljudeh na osnovi vrednosti C_{max}). V podobni študiji pri brejih podganjih samicah ni bilo opaženega vpliva na preživetje zarodka/ploda pred skotitvijo pri odmerkih do 57 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
kalcijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija-PVC/PVDC-ja ali pretisni omoti za enkratni odmerek

Pakiranje s pretisnimi omoti deljivi na posamezne odmerke 100 x 1 tableta

Pakiranje s pretisnimi omoti po 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7, Warszawa,

Mazowieckie

02-677

Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03112/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 7. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 3. 2024