

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FIRDAPSE 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Amifampridinphosphat, entsprechend 10 mg Amifampridin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde Tablette, flach auf einer Seite, mit Bruchkerbe auf der anderen 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 und Art der Anwendung

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

Dosierung

FIRDAPSE sollte aufgeteilt auf mehrere Dosen, drei- bis viermal täglich, eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 15 mg Amifampridin 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. Siehe auch Abschnitt 5.2 für weitere Informationen zur Bioverfügbarkeit von Amifampridin in der Anwendung im nicht nüchternen und im nüchternen Zustand.

Wenn die Behandlung abgebrochen wird, können bei Patienten die Symptome von LEMS auftreten.

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Wenn FIRDAPSE bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz angewendet wird, ist Vorsicht geboten. Eine Anfangsdosis von 5 mg Amifampridin (eine halbe Tablette) einmal pro Tag wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nieren- oder Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg Amifampridin (zweimal täglich 5 mg) pro Tag 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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FIRDAPSE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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

Nieren- und Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Amifampridin wurde in einer Einzeldosis-Phase-I-Studie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Es wurden keine Studien an Patienten mit 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 abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

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 herabsetzen, erhöht; dazu gehört die Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich die Schwelle für das Auftreten epileptischer Anfälle herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Krampfanfall auftritt, ist die Behandlung abzubrechen.

Karzinogenitätsrisiko

In einer 2-jährigen Fütterungsstudie zur Karzinogenizität wurden benigne und maligne Schwannome bei mit Amifampridin behandelten Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Amifampridin war in einer Standard-Testreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests nicht genotoxisch. Ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Amifampridin und der Entwicklung von Tumoren beim Menschen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Die meisten Schwannome sind gutartig und asymptomatisch. Sie können sich an verschiedenen Stellen bilden, sodass die klinische Präsentation vielfältig sein kann. Die Diagnose Schwannom sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Symptome wie eine bei Palpation schmerzhafte Masse oder Symptome ähnlich einer kompressiven Neuropathie entwickeln. Schwannome wachsen im

Allgemeinen langsam und können über Monate oder Jahre keinerlei Symptome verursachen. Der Nutzen einer fortgesetzten Behandlung mit Amifampridin sollte für alle Patienten, die an einem Schwannom erkranken, geprüft werden.

Amifampridin sollte bei Patienten mit erhöhtem Schwannomrisiko, z. B. bei Patienten mit Vorerkrankungen wie Tumoren, Neurofibromatose Typ 2 oder Schwannomatose, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kardiale Wirkungen

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.

Begleiterkrankungen

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die durch Stoffwechsel oder aktive Sekretion ausgeschieden werden

Es gibt keine Daten über die 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)

Potente Cytochrom P450 (CYP450)-Enzyminhibitoren, z. B. Cimetidin, Ketoconazol, hemmen den Stoffwechsel von Amifampridin durch humane N-Acetyl-Transferase (NAT)-Enzyme wahrscheinlich eher nicht und tragen damit nicht zu einer erhöhten Amifampridin-Exposition bei. Die Ergebnisse aus der *in vitro*-Studie zur CYP450-Hemmung deuten darauf hin, dass Amifampridin wahrscheinlich keine Rolle in Metabolismus-basierten klinischen Arzneimittelwechselwirkungen bezogen auf die Hemmung des CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- und CYP3A4-Metabolismus von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln spielt. Ungeachtet dessen sind die Patienten, wenn die Behandlung mit einem potenten Enzyminhibitor oder renalen Transporterinhistor eingeleitet wird, 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)

Die Ergebnisse aus *in vitro*-Studien lassen ein geringes Potential für Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln aufgrund der Enzyminduktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4-Enzyme durch Amifampridin vermuten

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von Amifampridin ist die gleichzeitige Anwendung von Sultoprid oder anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine QT-Verlängerung hervorrufen (z. B. Disopyramid, Cisaprid, Domperidon, Rifampicin und Ketoconazol) kontraindiziert, da diese Kombination das Risiko für eine 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 Amifampridin und Substanzen, die bekanntermaßen die epileptische Krampfschwelle herabsetzen, kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle führen. 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 anticholinergischer Wirkung

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

Arzneimittel mit cholinergischer Wirkung

Die gleichzeitige Anwendung von Amifampridin und Arzneimitteln mit cholinergischer 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 Amifampridin und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Mivacurium, Pipercurium) kann zu einer verminderten Wirkung beider Arzneimittel führen und ist zu berücksichtigen.

Depolarisierende Muskelrelaxantien

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

FIRDAPSE sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit FIRDAPSE eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Für Amifampridin liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Amifampridin hat bei Kaninchen keine Wirkungen auf die Lebensfähigkeit und Entwicklung von Embryonen/Feten gezeigt, aber bei Ratten wurden mehr Muttertiere mit Totgeburten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amifampridin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In Tierstudien wurde Amifampridin in der Milch säugender Muttertiere festgestellt. Bei der Untersuchung gesäugter neugeborener Tiere zeigten sich keine unerwünschten Wirkungen durch die Amifampridin-Exposition über die Muttermilch. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit FIRDAPSE verzichtet werden soll / die Behandlung mit FIRDAPSE zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Über die Wirkungen von Amifampridin auf die Reproduktionsfunktion liegen präklinische Sicherheitsdaten vor. In präklinischen Studien mit Amifampridin wurde keine Beeinträchtigung der Reproduktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Aufgrund von unerwünschten Wirkungen wie Schläfrigkeit, Benommenheit, Krampfanfällen und verschleiertem Sehen kann Amifampridin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die 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.

In der nachstehenden Tabelle sind die für Amifampridin berichteten unerwünschten Wirkungen aufgelistet.

Tabellarische Liste unerwünschter Wirkungen

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten wurden auf der Grundlage einer klinischen Studie zur Untersuchung der Wirkungen von Amifampridin auf die kardiale Repolarisation an gesunden Freiwilligen nach einer Einzeldosis von 30 mg oder 60 mg geschätzt.

Tabelle 1: Für FIRDAPSE berichtete unerwünschte Wirkungen

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Nebenwirkung	Häufigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen, Angstzustände	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Konvulsionen, Chorea, Myoklonie, Benommenheit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen	Nicht bekannt
	Schwindel ¹ , Hypästhesie ¹ , Parästhesie ¹	Sehr häufig
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Herzrhythmusstörungen, Palpitationen	Nicht bekannt

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Nebenwirkung	Häufigkeit
Gefäßerkrankungen	Raynaud-Syndrom	Nicht bekannt
	Kalte Extremitäten ¹	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchiale Hypersekretion, Asthma-Anfall bei asthmatischen Patienten oder Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte, Husten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Orale Hypästhesie ¹ , orale Parästhesie ¹ , periphere und peribuccale Parästhesien, Übelkeit ¹	Sehr häufig
	Abdominale Schmerzen	Häufig
	Diarrhö, Epigastralgie	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose ¹ , kalter Schweiß ¹	Sehr häufig

¹ Unerwünschte Wirkungen, die in einer klinischen Studie zur Untersuchung der Wirkungen von Amifampridin auf die kardiale Repolarisation an gesunden Freiwilligen nach einer Einzeldosis von 30 mg oder 60 mg beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Zu den Manifestationen einer akuten Überdosierung gehören unter anderem Erbrechen und abdominale Schmerzen. Bei Überdosierung sollten die Patienten die Behandlung absetzen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Eine unterstützende Behandlung sollte in dem Maß erfolgen, wie dies klinisch indiziert ist. Dazu gehört eine engmaschige Überwachung der Vitalzeichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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).

Pharmakodynamische Wirkung

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 Nebenwirkungen oder EKG-Anomalien festgestellt werden.

Zur Bewertung der pharmakokinetischen QTc-Beziehung der Amifampridinkonzentration auf die kardiale Repolarisation bei gesunden Freiwilligen wurde die Auswirkung einer Einzeldosis von 30 mg oder 60 mg Amifampridinphosphat verwendet. Diese Beurteilung wurde in einer doppelblinden, randomisierten Phase-I-Studie mit Cross-over-Design durchgeführt, um die Auswirkungen von Amifampridinphosphat auf das EKG bei diesen Dosen im Vergleich zu Placebo und Moxifloxacin (einer Positivkontrolle) bei gesunden Männern und Frauen, die langsame Acetylierer sind, zu definieren (n = 52). Basierend auf der gemessenen Herzfrequenz und der Dauer der PR- und QTc-Intervalle gab es keine Auswirkung von Amifampridinphosphat auf die Herzfrequenz, die atrioventrikuläre Reizleitung oder die kardiale Repolarisation. Kein Proband entwickelte nach Gabe von Amifampridinphosphat neue, klinisch relevante Veränderungen in der EKG-Morphologie. Basierend auf der Beurteilung der QTc-Intervalle gab es keine Auswirkung von Amifampridinphosphat auf die kardiale Repolarisation.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Auslassstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Amifampridinphosphat bei Patienten mit LEMS im Alter von 18 Jahren oder älter (n=26) durchgeführt. Für die Patienten wurde für mindestens 7 Tage vor der Randomisierung eine stabile Amifampridinphosphat-Dosis und Amifampridinphosphat-Frequenz aufrechterhalten. In dieser viertägigen Studie wurden Patienten an Tag 0 nach dem Zufallsprinzip (1:1) Amifampridinphosphat (in der für den Patienten optimalen Dosis) oder Placebo zugewiesen. Die Ausgangswert-Beurteilungen wurden an Tag 0 durchgeführt. Die primären Endpunkte waren die Änderung in Bezug auf den Ausgangswert (CFB) des Patient Global Impression (SGI) Scores und des Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Scores an Tag 4. Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung des CGI-I Scores in Bezug auf den Ausgangswert an Tag 4, die durch die behandelnden Ärzte festgestellt wurde. Patienten durften peripher wirksame Cholinesterasehemmer oder Kortikosteroide in stabilen Dosen anwenden. Patienten mit kürzlicher Anwendung immunmodulierender Therapien (z. B. Azathioprin, Mycophenolat, Ciclosporin), von Rituximab, intravenösem Immunglobulin G und Plasmapherese wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 55,5 Jahren (Bereich: 31 bis 75 Jahre). 62 % waren weiblich und 38 % waren männlich.

Nach dem viertägigen, doppelblinden Unterbrechungszeitraum war die Muskelstärke bei den mit Amifampridinphosphat behandelten Patienten gleich geblieben, wohingegen die mit Placebo

behandelten Patienten im Vergleich dazu eine Abnahme der Muskelstärke aufwiesen. Die beobachtete Mittelwertdifferenz bei der Änderung der QMG insgesamt und des SGI in Bezug auf den Ausgangswert zwischen den Behandlungen betrug jeweils -6,54 (95 % CI: -9,78, -3,29; $p=0,0004$) und 2,95 (95 % CI: 1,53, 4,38; $p=0,0003$), beides statistisch signifikant zugunsten von Amifampridinphosphat. Außerdem zeigten die von den Ärzten an Tag 4 bestimmten CGI-I-Scores eine signifikante Verbesserung bei Patienten, die weiterhin Amifampridinphosphat erhielten, im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0020$).

Zusammenfassung der Änderungen bei den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten in Bezug auf den Ausgangswert

Beurteilung	Amifampridin (n=13)	Placebo (n=13)
QMG-Scores ^a		
LS-Mittelwert ^d	0,00	6,54
LS-Mittelwertdiff. (95 % CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-Wert ^d	0,0004	
SGI-Scores ^b		
LS-Mittelwert ^d	-0,64	-3,59
LS-Mittelwertdiff. (95 % CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-Wert ^d	0,0003	
CGI-I-Scores ^c		
Mittelwert (SA)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-Wert ^e	0,0020	

^a Gesamtbereich des QMG-Scores 0 – 39, 13 Punkte, 0-3 Punkte für jeden Test. Je mehr Punkte = desto schlimmer die Symptome.

^b SGI ist eine 7-Punkte-Skala zur Bewertung des Gesamteindrucks der Wirkungen der Studienbehandlung (1 = sehr schlimm bis 7 = sehr erfreulich).

^c CGI-I ist eine 7-Punkte-Skala auf Basis der Veränderung von Symptomen, Verhalten und funktionalen Fähigkeiten (1 = sehr stark verbessert bis 7 = sehr stark verschlechtert).

^d Die CFB für den QMG-Gesamtscore wurde als das Ansprechen modelliert, mit Fixed-Effects-Bedingungen für die Behandlung und QMG bei Studienbeginn.

^e p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest für Behandlungsunterschiede.

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 wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Amifampridin wird beim Mensch schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen innerhalb von 0,6 bis 1,3 Stunden (Mittelwerte) erreicht werden.

Beim Menschen wird die Geschwindigkeit und der Grad der Resorption von Amifampridin durch die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit beeinflusst (siehe Tabelle 2). Im Vergleich zu einer Einnahme unabhängig von einer Mahlzeit kam es zu einem Abfall der C_{max} und einer Verkleinerung der Fläche unter der Kurve (AUC) sowie zu einer Verlängerung der Zeit bis zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentrationen, wenn Amifampridinphosphat zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (T_{max}) auf das Doppelte wurde bei gleichzeitiger Einnahme einer Mahlzeit beobachtet. Genauso fanden sich auch höhere Werte

für $C_{\max}$ und $AUC_{0-\infty}$ im nüchternen Zustand im Vergleich zum nicht nüchternen Zustand. Insgesamt verlangsamte und verringerte Nahrung die Absorption von Amifampridin und führte (basierend auf den geometrischen Mittelwerten (Nüchtern zu Nicht-Nüchtern)) zu einer durchschnittlichen Abnahme der Exposition um $\sim 44\%$ ($C_{\max}$) bzw. $\sim 20\%$ (AUC).

Im Hinblick auf die terminale Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma belief sich der Unterschied in der Studie, die die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit untersuchte, auf das 3- bis 4-Fache zwischen den einzelnen Probanden. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 93-100 % basierend auf den Wiederfindungsraten von nicht metabolisiertem Amifampridin und einem 3-N-acetylierten Hauptmetaboliten von Amifampridin im Urin.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter für Amifampridin bei nicht nüchternen und nüchternen Probanden nach der Einnahme einer Einzeldosis von Amifampridinphosphat.

Amifampridin 20 mg	$C_{\max}$ (ng/ml) Mittel (SD), Varianzbereich	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) Mittel (SD), Varianzbereich	$T_{\max}$ (h) Mittel (SD), Varianzbereich	$t_{1/2}$ (h) Mittel (SD), Varianzbereich
Nüchtern (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
Nicht nüchtern* (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

* Nach Verzehr einer fettreichen Standardmahlzeit

In einer Studie an gesunden Probanden wurde die systemische Exposition von Amifampridin insbesondere durch die gesamte metabolische Aktivität der Acetylierung der NAT-Enzyme und den NAT2-Genotyp erheblich beeinflusst. Die NAT-Gene sind sehr polymorph und führen zu Phänotypen mit variablen Acetylierungsaktivitäten von langsam bis schnell. In der Studie mit gesunden Probanden wurden schnelle Acetylierer als Probanden mit einem Koffein-Metaboliten-Verhältnis $> 0,3$ und langsame Acetylierer als Probanden mit einem Koffein-Metaboliten-Verhältnis $< 0,2$ definiert. Bei langsamen Acetylierern fand sich im Vergleich zu schnellen Acetylierern eine deutlich höhere Exposition gegenüber Amifampridin. Statistisch signifikante Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parameter $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ und der scheinbaren Clearance von Amifampridin wurden zwischen den schnellen und langsamen Acetylierern bei allen Dosierungen beobachtet. In dieser Studie erlitten langsame Acetylierer mehr Nebenwirkungen als schnelle Acetylierer. Das Sicherheitsprofil in dieser Studie stimmte mit den Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Amifampridin beobachtet wurden, überein.

Tabelle 3: Mittelwerte der PK-Parameter für Amifampridin bei gesunden Probanden nach der Einnahme einer Einzeldosis (5-30mg) bei Langsam- und Schnell-Acetylierer-Phänotypen

Amifampridin- Dosis (mg)	5		10		20		30	
Probanden (n)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylierer- Phänotyp	Schnell	Langsam	Schnell	Langsam	Schnell	Langsam	Schnell	Langsam
Mittelwerte der Amifampridin PK-Parameter								
AUC_{0-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
$C_{\max}$ (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
$T_{\max}$ (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
$t_{1/2}$ (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Das mittlere Koffein-Acetylierer-Verhältnis bei diesen 12 Probanden, die vier Eskalationsdosierungen erhielten, betrug 0,408 und 0,172 für schnelle bzw. langsame Acetylierer-Typen.

Verteilung

Die Verteilung von Amifampridin wurde bei der Ratte untersucht. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem [^{14}C] Amifampridin, wird das radioaktive Material rasch aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und weit im Körper verteilt. Die Gewebekonzentrationen sind im Allgemeinen ähnlich wie oder höher als die Plasmakonzentrationen, wobei die höchste Konzentration in den Ausscheidungsorganen (Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt) und in bestimmten Geweben mit Drüsenfunktion (Tränendrüse, Speicheldrüsen, Schleimdrüsen, Hypophyse und Schilddrüse).

Biotransformation

In vitro- und *in vivo*-Studien beim Menschen deuten darauf hin, dass Amifampridin zu einem einzigen 3-N-acetylierten Hauptmetaboliten verstoffwechselt wird.

Elimination

Beim Menschen werden 93,2 % bis 100 % des Amifampridin innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme von Amifampridin (19 %) und als 3-N-acetylierter Metabolit von Amifampridin (74,0 % bis 81,7 %) über den Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt etwa 2,5 Stunden für Amifampridin und 4 Stunden für den 3-N-acetylierten Metaboliten von Amifampridin.

Der Gesamt-Clearance von Amifampridin basiert vor allem auf dem Abbau durch N-Acetylierung und der Acetylator-Phänotyp hat einen größeren Einfluss auf den Stoffwechsel einer Person und die Elimination von Amifampridin, als die Ausscheidung über die Nieren (siehe Tabelle 4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition gegenüber Amifampridin war im Allgemeinen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion; dabei hatte der NAT2-Phänotyp allerdings eine größere Auswirkung auf die Exposition einer Person gegenüber Amifampridin als die Nierenfunktion (siehe Tabelle 4). Die Amifampridin-Exposition ($\text{AUC}_{0-\infty}$) war im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion bis zu 2-fach höher bei langsamen Acetylierern und bis zu 3-fach höher bei schnellen Acetylierern mit stark eingeschränkter Nierenfunktion. Die Exposition (C_{max}) wurde durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nur minimal beeinflusst, unabhängig von Acetylator-Status.

Im Gegensatz dazu wurde die 3-N-Acetyl-Metabolit-Exposition durch eine eingeschränkte Nierenfunktion stärker beeinflusst als die Exposition gegenüber Amifampridin.

Die 3-N-Acetyl-Metabolit-Exposition ($\text{AUC}_{0-\infty}$) war im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion bis zu 6,8-fach höher bei langsamen Acetylierern und bis zu 4-fach höher bei schnellen Acetylierern mit schwerer Niereninsuffizienz. Die Exposition (C_{max}) wurde durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nur minimal beeinflusst, unabhängig von Acetylator-Status. Der Metabolit zeigt zwar keine Wirkung an den Kaliumkanälen, potentielle Off-Target-Wirkungen aufgrund von Akkumulation sind bisher nicht bekannt.

Tabelle 4: Mittelwerte der PK-Parameter von Amifampridin bei gesunden Probanden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Einnahme einer Einzeldosis (10mg) in langsamen und schnellen Acetylator-Phänotypen

Nierenstatus	Normal		Geringe Beeinträchtigung		Mittlere Beeinträchtigung		Schwere Beeinträchtigung	
Teilnehmer (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 Phänotype	Schnel	Langsa	Schnel	Langsa	Schnel	Langsa	Schnel	Langsa

	l	m	l	m	l	m	l	m
Mittelwerte der PK-Parameter von Amifampridin								
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C _{max} (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T _{max} (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t _{1/2} (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Mittelwerte der PK-Parameter von 3-N-acetyl Amifampridin								
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t _{1/2} (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Beeinträchtigte Leberfunktion

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik von Amifampridin bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik von Amifampridin bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 4.2).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Sicherheitspharmakologie an Ratten ergaben bis zu 10 mg/kg keine Wirkungen auf das respiratorische System oder bei bis zu 40 mg/kg auf das zentrale Nervensystem.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden ließen Wirkungen auf das zentrale und das vegetative Nervensystem, 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.

In einer 2-jährigen Fütterungsstudie zur Karzinogenizität verursachte Amifampridin eine geringfügige, aber statistisch signifikante dosisbezogene Zunahme von Schwannomen bei beiden Geschlechtern und von Endometriumkarzinomen bei weiblichen Ratten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Amifampridin war in einer Standardbatterie von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests nicht genotoxisch.

Es wurden Tierstudien an Ratten und Kaninchen zur Untersuchung der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Amifampridin in Dosierungen bis zu 75 mg/kg/Tag durchgeführt. Amifampridin zeigte in Dosierungen bis zu 75 mg/kg/Tag weder unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten noch auf die postnatale Entwicklung oder Fertilität der Nachkommen behandelter Tiere. In einer perinatalen/postnatalen Reproduktionsstudie an

trächtigen Ratten wurde unter Amifampridin in Dosierungen von 22,5 mg/kg/Tag bzw. 75 mg/kg/Tag (entspricht basierend auf dem $C_{\max}$ dem 1,1- bzw. 2,7- Fachen der 80-mg-Tagesdosis für Menschen) eine dosisabhängige Zunahme der Muttertiere mit Totgeburten festgestellt (16,7 % bis 20 %). Allerdings zeigten sich in einer ähnlichen Studie an trächtigen Kaninchen mit Dosierungen bis zu 57 mg/kg/Tag keine Wirkungen auf die Lebensfähigkeit von Embryonen/Feten, die direkt vor der Geburt untersucht worden waren.

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgien

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/601/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Dezember 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. August 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.