

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amifampridine Medical Valley, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 18,98 mg amifamprydyny fosforanu, co odpowiada 10 mg amifamprydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała do prawie białej, okrągła tabletką niepowlekana z wytłoczonym oznakowaniem „I” oraz „05” po obu stronach linii podziału na jednej stronie i „LU” na stronie bez linii podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Amifampridine Medical Valley należy podawać w dawkach podzielonych, trzy lub cztery razy na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg amifamprydyny na dobę, a następnie można ją zwiększać o 5 mg co 4-5 dni do dawki maksymalnej 60 mg na dobę. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg.

Tabletki należy przyjmować podczas posiłku. Dalsze informacje, na temat biodostępności amifamprydyny przyjmowanej po posiłku oraz na czczo, znajdują się w punkcie 5.2.

W razie przerwania leczenia, u pacjentów mogą pojawić się niektóre z objawów LEMS.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Amifampridine Medical Valley u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zalecana dawka początkowa amifamprydyny wynosi 5 mg (pół tabletki) raz na dobę. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zalecana dawka początkowa amifamprydyny wynosi 10 mg na dobę (5 mg dwa razy na dobę). U tych pacjentów tempo zwiększania dawki powinno być wolniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby, a mianowicie o 5 mg co 7 dni. W razie wystąpienia

jakiegokolwiek działania niepożądanego należy zaprzestać zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amifamprydyny u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Wyłącznie do przyjmowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Padaczka
- Niewyrównana astma oskrzelowa
- Jednoczesne stosowanie sultoprydu (patrz punkty 4.5 i 5.1)
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc.
- U pacjentów z wrodzonymi zespołami QT (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Farmakokinetykę amifamprydyny oceniano w badaniu Fazy I z zastosowaniem pojedynczej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z uwagi na ryzyko znacznie zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy, należy prowadzić uważną obserwację pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby dawkę amifamprydyny należy zwiększać w tempie wolniejszym niż u osób z prawidłową czynnością nerek i wątroby. W razie wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego należy zaprzestać zwiększania dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

Stosowanie amifamprydyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania napadów drgawkowych. Ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych jest zależne od dawki i jest większe u pacjentów z czynnikami ryzyka, które wpływają na obniżenie progu drgawkowego, takimi jak jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia napadu drgawkowego, leczenie należy przerwać.

Ryzyko działania rakotwórczego

W dwuletnim badaniu żywieniowym działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano amifamprydynę, obserwowano łagodne i złośliwe postacie nerwiaka osłonkowego (Schwannoma) (patrz punkt 5.3). Amifamprydyna nie wykazywała działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*. Korelacja między użyciem amifamprydyny i rozwojem nowotworów u ludzi nie jest obecnie znana.

Większość nerwiaków osłonkowych (Schwannoma) jest łagodna i bezobjawowa. Mogą one występować w wielu lokalizacjach, dlatego też prezentacja kliniczna może być zróżnicowana. Rozpoznanie nerwiaka należy rozważyć u pacjentów, u których występują takie objawy jak masa, która jest bolesna podczas badania palpacyjnego lub objawy podobne do neuropatii uciskowej. Nerwiaki osłonkowe rosną na ogół powoli i mogą występować przez kilka miesięcy, a nawet lat,

nie wywołując żadnych objawów. U każdego pacjenta, u którego rozwija się nerwiak osłonkowy, należy rozważyć korzyści z kontynuacji leczenia amifamprydyną.

Amifamprydynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia Schwannoma, takich jak pacjenci z takimi nowotworami, nerwiakowłókniakowatością typu 2 lub schwannomatozą w wywiadzie.

Działanie na serce

Na początku leczenia i następnie raz w roku wskazana jest ocena kliniczna i wykonywanie elektrokardiogramu (EKG). W razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zaburzenia rytmu serca należy niezwłocznie wykonać badanie EKG.

Choroby współistniejące

Pacjentowi należy powiedzieć, że musi poinformować każdego lekarza, do którego zgłasza się po poradę, że przyjmuje ten produkt leczniczy, z uwagi na konieczność uważnego monitorowania w niektórych przypadkach choroby współistniejącej, zwłaszcza astmy oskrzelowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Produkty lecznicze wydalone w drodze przemian metabolicznych lub czynnego wydzielania

Nie ma danych dotyczących wpływu amifamprydyny na metabolizm lub czynne wydzielanie innych produktów leczniczych. Dlatego też, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leczenie z zastosowaniem produktów leczniczych wydalanych w wyniku przemian metabolicznych lub przez czynne wydzielanie. Jeśli to możliwe, zaleca się monitorowanie. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substancje, które są silnymi inhibitorami enzymów metabolizujących produkty lecznicze (patrz punkt 5.2)

Jest mało prawdopodobne, aby silne inhibitory enzymów cytochromu P450 (CYP450), np. cymetydyna, ketokonazol, hamowały metabolizm amifamprydyny przez ludzkie enzymy z grupy N-acetylotransferaz (NAT) i przez to zwiększały ekspozycję na amifamprydynę. Wyniki badania *in vitro* dotyczącego hamowania CYP450 wskazują na małe prawdopodobieństwo roli amifamprydyny w klinicznych interakcjach o podłożu metabolicznym między lekami, związanych z hamowaniem metabolizmu jednocześnie podawanych produktów leczniczych z udziałem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oraz CYP3A4. Niemniej jednak, podczas rozpoczynania leczenia silnym inhibitorem enzymów lub transporterów nerkowych, należy prowadzić uważną obserwację pacjentów, czy występują u nich działania niepożądane. Jeśli leczenie silnym inhibitorem zostanie przerwane, należy prowadzić obserwację pacjentów pod względem skuteczności, ponieważ może być konieczne zwiększenie dawki amifamprydyny.

Substancje, które są silnymi induktorami enzymów metabolizujących produkty lecznicze (patrz punkt 5.2)

Wyniki badań *in vitro* wskazują na małe prawdopodobieństwo interakcji między lekami w wyniku indukcji enzymatycznej enzymów CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP3A4 przez amifamprydynę.

Interakcje farmakodynamiczne

Ze względu na właściwości farmakodynamiczne amifamprydyny, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sultoprydu lub innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. dyzopiramid, cyzapryd, domperydon, ryfampicyna i ketokonazol), ponieważ takie skojarzenie może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia częstoskurczu komorowego, szczególnie typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.3 i 5.1).

Skojarzenia wymagające zachowania środków ostrożności

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy

Jednoczesne stosowanie amifamprydyny i substancji, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy, może prowadzić do zwiększenia ryzyka napadów drgawkowych. Decyzję o jednoczesnym podaniu środka powodującego drgawkę lub substancji obniżających próg drgawkowy należy podjąć ze szczególną rozważą z uwzględnieniem powagi zagrożeń związanych z takim leczeniem. Do substancji tych zalicza się większość leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), neuroleptyki (fenotiazyny i butyrofenony), meflochinę, bupropion i tramadol (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Skojarzenia, na które należy zwrócić uwagę

Produkty lecznicze o działaniu atropinowym

Należy wziąć pod uwagę, że jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych o działaniu atropinowym może prowadzić do zmniejszenia działania obu substancji czynnych. Do produktów leczniczych o działaniu atropinowym zalicza się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, większość leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H₁ z działaniem atropinowym, leki przeciwocholinergiczne, produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, leki rozkurczowe o działaniu atropinowym, dyzopiramid, neuroleptyki fenotiazynowe i klozapinę.

Produkty lecznicze o działaniu cholinergicznym

Należy wziąć pod uwagę, że jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych o działaniu cholinergicznym (np. bezpośrednie lub pośrednie inhibitory cholinoesterazy) może prowadzić do zwiększenia działania obu produktów leczniczych.

Produkty lecznicze z grupy niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie

Należy wziąć pod uwagę, że jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych z grupy niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie (np. miwakurium, piperkurium) może prowadzić do zmniejszenia działania obu produktów leczniczych.

Produkty lecznicze z grupy depolaryzujących środków zwiotczających mięśnie

Należy wziąć pod uwagę, że jednoczesne stosowanie amifamprydyny i produktów leczniczych z grupy depolaryzujących środków zwiotczających mięśnie (np. suksametonium) może prowadzić do zmniejszenia działania obu produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Amifampridine Medical Valley nie należy stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia amifamprydyną. Nie ma dostatecznych danych klinicznych dotyczących stosowania amifamprydyny w czasie ciąży. Nie wykazano wpływu amifamprydyny na żywotność i rozwój zarodka ani płodu u królików; jednakże u szczurów obserwowano zwiększenie liczby samic rodzących martwe potomstwo (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amifamprydyna przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane dotyczące rozrodu u zwierząt wykazały obecność amifamprydyny w mleku karmiących samic. Ocena karmionych piersią osesków nie wykazała obecności działań niepożądanych w wyniku narażenia na amifamprydynę znajdującą się w mleku matki. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Amifampridine Medical Valley, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dostępne są dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do wpływu

amifamprydyny na rozród. W badaniach nieklinicznych dotyczących amifamprydyny nie obserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działania niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, napady drgawkowe i niewyraźne widzenie, amifamprydyna może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to parestezje (takie jak parestezje obwodowe i w okolicy ust) oraz zaburzenia żołądka i jelit (takie jak bóle w nadbrzuszu, biegunka, nudności i bóle brzucha). Nasilenie i częstość występowania większości działań niepożądanych są zależne od dawki.

W Tabeli 1 poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem amifamprydyny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania określono na podstawie badania klinicznego z udziałem zdrowych ochotników, oceniającego wpływ amifamprydyny, podawanej w pojedynczej dawce 30 mg lub 60 mg, na repolaryzację komórek mięśnia sercowego.

Tabela 1: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu, lęk	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, płasowica, mioklonie, senność, osłabienie, zmęczenie, ból głowy	Nieznana
	Zawroty głowy ¹ , hipestezja ¹ , parestezja ¹	Bardzo często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Nieznana
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zespół Raynauda	Nieznana
	Zimne kończyny ¹	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nadmierne wydzielanie śluzu w drzewie oskrzelowym, napad astmy u pacjentów z astmą występującą obecnie lub w przeszłości, kaszel	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Hipestezja jamy ustnej ¹ , parestezja jamy ustnej ¹ , parestezja obwodowa i okołopoliczkowa, nudności ¹	Bardzo często
	Bóle brzucha	Często
	Biegunka, ból w nadbrzuszu	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz)	Nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość ¹ , zimny pot ¹	Bardzo często
--------------------------------------	---	---------------

¹ Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, oceniającym wpływ amifamprydyny, podawanej w pojedynczej dawce 30 mg lub 60 mg, na repolaryzację komórek mięśnia sercowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania leku jest ograniczone. Objawy ostrego przedawkowania obejmują wymioty i ból brzucha. W przypadku przedawkowania leczenie należy przerwać. Nie jest znane specyficzne antidotum. Należy stosować leczenie wspomagające, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, i prowadzić uważną obserwację parametrów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX05.

Mechanizm działania

Amifamprydyna blokuje zależne od woltażu kanały potasowe, wydłużając w ten sposób depolaryzację błony presynaptycznej. Wydłużenie potencjału czynnościowego zwiększa transport wapnia do zakończeń nerwowych. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co ułatwia egzocytotę pęcherzyków zawierających acetylocholinę i w ten sposób prowadzi do poprawy przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Poprawia to siłę mięśniową i amplitudę składowe spoczynkowe potencjału czynnościowego mięśni (CMAP) z całkowitą wyważoną średnią różnicą równą 1,69 mV (95% CI 0,60-2,77).

Wpływ na farmakodynamikę

Profil farmakodynamiczny amifamprydyny zbadano w szerokim zakresie dawek. Skuteczność kliniczną amifamprydyny w standardowej zalecanej dawce maksymalnej 60 mg na dobę wykazano w prospektywnym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną placebo, w którym udział wzięło 26 pacjentów z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS) (Sanders i wsp. 2000 r.). W dwóch kolejnych badaniach z udziałem łącznie 57 pacjentów z LEMS, przedstawiono wyniki stosowania większych dawek amifamprydyny. McEvoy i wsp. (1989 r.) przedstawili wyniki badania krótkoterminowego z udziałem 12 pacjentów z LEMS, które wskazują na skuteczność amifamprydyny stosowanej w dawkach do 100 mg na dobę przez okres 3 dni w leczeniu objawów autonomicznych

i ruchowych LEMS. Sanders i wsp. (1998 r.) przedstawili dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia amifamprydyną w dawkach do 100 mg na dobę u 45 pacjentów z LEMS, u których leczenie prowadzono przez okres średnio 31 miesięcy. Dlatego też, w wyjątkowych okolicznościach korzystne może być stosowanie większych dawek, maksymalnie do 80 mg na dobę, pod warunkiem odpowiedniej kontroli bezpieczeństwa. Zaleca się, aby zwiększanie dawki z 60 mg na dobę do 80 mg na dobę polegało na dodawaniu 5 mg co 7 dni. W razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych lub nieprawidłowości zapisu EKG należy zaprzestać zwiększania dawki.

Amifamprydyny fosforan był podawany jednorazowo w dawce 30 mg lub 60 mg zdrowym ochotnikom w celu oceny wpływu stężenia amifamprydyny na repolaryzację komórek mięśnia sercowego poprzez określenie zależności skorygowanego odstępu QT od czynników farmakokinetycznych. Ocena ta została przeprowadzona w ramach randomizowanego badania fazy I, prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby w układzie naprzemiennym, które miało na celu określenie wpływu fosforanu amifamprydyny podawanej w powyżej określonych dawkach na zapis EKG, w porównaniu z placebo i moksyflokscyną (pozytywna kontrola) u zdrowych kobiet i mężczyzn wolno acetylujących (n=52). Na podstawie pomiaru częstości akcji serca oraz czasu trwania odstępów PR i QRS nie stwierdzono oddziaływania amifamprydyny fosforanu na częstość akcji serca, przewodzenie przedsionkowo-komorowe, ani na depolaryzację komórek mięśnia sercowego. Po podaniu amifamprydyny fosforanu u żadnego uczestnika badania nie zanotowano nowych, klinicznie istotnych zmian morfologicznych w zapisie EKG. Nie zaobserwowano również wpływu amifamprydyny fosforanu na repolaryzację komórek mięśnia sercowego w wyniku oceny skorygowanego odstępu QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby po odstawieniu leku, randomizowane badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo amifamprydyny fosforanu u pacjentów z LEMS, zostało przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów w wieku 18 lat lub starszych (n=26). Pacjenci otrzymywali amifamprydyny fosforan w stałej dawce i ze stałą częstością przez co najmniej 7 dni przed randomizacją. W tym czterodniowym badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej amifamprydyny fosforan w optymalnej dawce dla pacjenta lub placebo w Dniu 0. Badania wyjściowe przeprowadzano w Dniu 0. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była zmiana w stosunku do stanu wyjściowego (ang. change from baseline, CFB) pod względem ogólnego wrażenia pacjentów (SGI) oraz Ilościowej Oceny Miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) w Dniu 4. Drugorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana wyniku CGI -I między stanem wyjściowym a stanem w Dniu 4. w ocenie lekarza. Pacjenci mogli przyjmować stałe dawki działających obwodowo inhibitorów cholinoesterazy lub kortykosteroidów. Pacjenci, u których niedawno stosowano terapie immunomodulujące (azatiopryna, mykofenolan, cyklosporyna) lub plazmaferezę, albo którzy otrzymywali rytuksymab lub dożylną immunoglobulinę G, zostali wykluczeni z badania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 55,5 lat (zakres: 31 do 75); 62% stanowiły kobiety, a 38% stanowili mężczyźni.

Badanie prowadzone metodą ślepej próby od 4 dnia od odstawienia leku wykazało, że pacjenci otrzymujący fosforan amifamprydyny zachowali większą siłę mięśni niż pacjenci otrzymujący placebo, u których nastąpiło osłabienie siły mięśni. Obserwowana średnia różnica całkowitej wartości QMG i zmiana SGI w stosunku do stanu wyjściowego między różnymi grupami wynosiły odpowiednio -6,54 (95% CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) i 2,95 (95% CI: 1,53, 4,38; p=0,0003), obie różnice były statystycznie istotne i wskazywały na skuteczniejsze działanie fosforanu amifamprydyny. Ponadto, wyniki CGI-I w dniu 4. w ocenie lekarzy wskazywały na istotną poprawę stanu pacjentów przyjmujących fosforan amifamprydyny w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (p=0,0020).

Podsumowanie zmian w porównaniu do stanu wyjściowego pierwszorzędnego i drugorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności.

Ocena	Amifamprydyna (n=13)	Placebo (n=13)
Wyniki QMG ^a		
Średnia LS ^d	0,00	6,54
Różnica średnich LS (95% CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Wartość p ^d	0,0004	
Wyniki SG ^b		
Średnia LS ^d	-0,64	-3,59
Różnica średnich LS (95% CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
Wartość p ^d	0,0003	
Wyniki CGI-I ^c		
Średnia (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Wartość p ^e	0,0020	

^a Całkowity zakres punktów QMG 0-39, 13 pozycji, 0-3 punktów w każdym teście. Więcej punktów = większe nasilenie objawów

^b SGI jest 7-punktową skalą, służącą do oceny ogólnego postrzegania rezultatów leczenia w ramach badania (1=fatalne do 7=zachwycające).

^c CGI-I jest 7-punktową skalą opierającą się na zmianach objawów, zachowania się i praktycznych umiejętności (1=bardzo duża poprawa do 7=bardzo duże pogorszenie).

^d CFB w przypadku łącznego wyniku QMG modelowano jako odpowiedź z ustalonymi rezultatami w odniesieniu do leczenia i QMG w punkcie wyjściowym.

^e wartość p na podstawie testu sumy rang Wilcozona w odniesieniu do różnic między grupami.

Referencyjny produkt leczniczy, zawierający amifamprydynę, został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej referencyjnego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz w roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana zgodnie z ChPL referencyjnego produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amifamprydyna podawana doustnie wchłania się szybko u ludzi, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 0,6 do 1,3 godziny (wartości średnie).

Szybkość i stopień wchłaniania amifamprydyny u ludzi uzależnione są od tego, czy przyjmowany był posiłek (patrz Tabela 2). Odnotowano zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) oraz wartości AUC, jak również wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu po podaniu fosforanu amifamprydyny podczas posiłku w porównaniu do podawania na czczo. Zaobserwowano dwukrotne wydłużenie czasu do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) w razie obecności posiłku. Podobnie, wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ były większe po podawaniu leku na czczo, niż po podawaniu go po posiłku. Zasadniczo, posiłek spowalniał i zmniejszał wchłanianie amifamprydyny, zmniejszając ekspozycję wyrażoną jako C_{max} przeciętnie o ~44% oraz wyrażoną jako AUC o ~20%, co wyliczono w oparciu o stosunki średnich geometrycznych (po posiłku w porównaniu do stanu na czczo).

Widoczne różnice wartości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji w osoczu były 3-4-krotne u uczestników badania nad wpływem pokarmu. Na podstawie ilości odzyskanej amifamprydyny niezmetabolizowanej oraz zawartości głównego metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny w moczu biodostępność wynosi ok. 93-100%.

Tabela 2: Parametry PK amifamprydyny po przyjęciu przez pacjentów jednej doustnej dawki amifamprydyny fosforanu na czczo lub po posiłku

Amifamprydyna 20 mg	C _{max} (ng/mL) średnia (SD), zakres	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) średnia (SD), zakres	T _{max} (h) średnia (SD), zakres	t _{1/2} (h) średnia (SD), zakres
Na czczo (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
Po posiłku* (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

* Spożycie standardowego wysokośluszczowego posiłku

W badaniu obejmującym zdrowych ochotników ogólnoustrojowa ekspozycja na amifamprydynę była w dużym stopniu zależna od całkowitej metabolicznej aktywności acetylacyjnej enzymów NAT i genotypu NAT2. Geny NAT są w dużym stopniu polimorficzne i dają fenotypy o zmiennej szybkości acetylacji, wahającej się od wolnej do szybkiej. W badaniu ze zdrowymi ochotnikami uczestnicy o szybkiej acetylacji byli zdefiniowani jako osoby o stosunku metabolitów kofeiny > 0,3, a uczestnicy o wolnej acetylacji, jako osoby o stosunku metabolitów kofeiny < 0,2. Ogólnoustrojowa ekspozycja na amifamprydynę u uczestników o wolnej acetylacji była znamienne większa niż u uczestników o szybkiej acetylacji. Przy wszystkich poziomach dawkowania obserwowano statystycznie znamienne różnice pomiędzy uczestnikami o szybkiej i wolnej acetylacji w zakresie parametrów PK amifamprydyny - C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} oraz klirens pozorny. W badaniu tym, uczestnicy o wolnej acetylacji doświadczali więcej działań niepożądanych niż uczestnicy o szybkiej acetylacji. Profil bezpieczeństwa w tym badaniu jest zgodny z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów przyjmujących amifamprydynę.

Tabela 3: Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki doustnej (5-30 mg) z podziałem na fenotypy o szybkiej i wolnej acetylacji

Dawka amifamprydyny (mg)	5		10		20		30	
Uczestnicy (n)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotyp acetylacji	Szybka	Wolna	Szybka	Wolna	Szybka	Wolna	Szybka	Wolna
Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny								
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (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

Średni stosunek metabolitów kofeiny u tych 12 uczestników otrzymujących cztery stopniowo zwiększane dawki wynosił 0,408 i 0,172 u uczestników o, odpowiednio, szybkiej i powolnej acetylacji.

Dystrybucja

Dystrybucję amifamprydyny badano u szczurów. Po doustnym przyjęciu znakowanej izotopowo amifamprydyny [¹⁴C] materiał radioaktywny wchłania się szybko w przewodzie pokarmowym i rozprzestrzenia się po całym organizmie. Stężenie leku w tkankach jest na ogół podobne do stężenia w osoczu lub większe od niego, przy czym jest największe w narządach wydalania (wątroba, nerki

i przewod pokarmowy) oraz pewnych tkankach gruczołowych (gruczołach łzowych, ślinowych, śluzowych, przysadce mózgowej i tarczycy).

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że amifamprydyna metabolizowana jest do jednego głównego metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny.

Eliminacja

U ludzi 93,2% do 100% amifamprydyny wydalone jest w moczu w ciągu 24 godzin po podaniu amifamprydyny (19%) oraz metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny (74,0% do 81,7%). Okres półtrwania w osoczu amifamprydyny wynosi około 2,5 godziny, a metabolitu 3-N-acetylowanej amifamprydyny 4 godziny.

Usuwanie amifamprydyny zachodzi głównie na drodze metabolicznej przez N-acetylację, a fenotyp aktywności acetylacyjnej ma większy wpływ na metabolizm i eliminację amifamprydyny u danego pacjenta, niż eliminacja przez nerki (patrz Tabela 4).

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na amifamprydynę była ogólnie większa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednakże fenotyp NAT2 miał większy wpływ na ekspozycję na amifamprydynę u danego pacjenta niż stan jego czynności nerek (patrz Tabela 4). Ekspozycja na amifamprydynę wyrażona jako $AUC_{0-\infty}$ była nawet dwukrotnie większa u osób o powolnej acetylacji i nawet trzykrotnie większa u osób o szybkiej acetylacji z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wpływ czynności nerek na ekspozycję wyrażoną jako C_{max} był marginalny niezależnie od fenotypu acetylacji.

Z drugiej strony, ekspozycja na 3-N-acetylowany metabolit była w większym stopniu zależna od zaburzeń czynności nerek, niż ekspozycja na amifamprydynę. Ekspozycja na 3-N-acetylowany metabolit wyrażona jako $AUC_{0-\infty}$ była nawet 6,8-krotnie większa u osób o powolnej acetylacji i nawet 4-krotnie większa u osób o szybkiej acetylacji z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wpływ czynności nerek na ekspozycję wyrażoną jako C_{max} był zaledwie marginalny niezależnie od fenotypu acetylacji. Metabolit ten jest nieaktywny wobec kanałów potasowych, jednakże jego możliwe działanie na inne punkty uchwytu wynikające z akumulacji jest nieznane.

Tabela 4: Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny u osób z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek po jednorazowej dawce doustnej (10 mg) dla fenotypu powolnej i szybkiej aktywności acetylacyjnej

Status czynności nerek	Normalny		Łagodne zaburzenie		Umiarkowane zaburzenie		Ciężkie zaburzenie	
Liczba uczestników (n)	4	4	4	4	4	4	4	4
Fenotyp NAT2	Szybki	Powolny	Szybki	Powolny	Szybki	Powolny	Szybki	Powolny
Średnie wartości parametrów PK amifamprydyny								
$AUC_{0-\infty}$ (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} (godz.)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
T _{1/2} (godz.)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Średnie wartości parametrów PK 3 N acetylo amifamprydyny								
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} (godz.)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
T _{1/2} (godz.)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki amifamprydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ma danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych amifamprydyny u dzieci i młodzieży (patrz punkt 2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu wieku na parametry farmakokinetyczne amifamprydyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonych na szczurach, przy dawkach do 10 mg/kg mc. nie obserwowano wpływu na układ oddechowy a przy dawkach do 40 mg/kg mc. na ośrodkowy układ nerwowy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów obserwowano wpływ na ośrodkowy i autonomiczny układ nerwowy, zwiększenie masy wątroby i nerek i wpływ na serce (blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia). Z powodu wrażliwości zastosowanych modeli zwierzęcych, w badaniach na zwierzętach nie uzyskano granic bezpieczeństwa dla ekspozycji u ludzi.

W dwuletnich badaniach żywieniowych rakotwórczości u szczurów amifamprydyna powodowała niewielkie ale istotne statystycznie zależne od dawki zwiększenie częstości występowania nerwiaków osłonkowych u obu płci i raka endometrium u samic. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

W standardowych seriach testów przeprowadzanych *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono działania genotoksycznego amifamprydyny.

U szczurów i królików przeprowadzono badania oceniające toksyczny wpływ amifamprydyny na rozród i rozwój potomstwa po zastosowaniu dawek do 75 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono niepożądanego działania amifamprydyny na płodność samców i samic szczurów po zastosowaniu dawek do 75 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono również wpływu leku na rozwój poporodowy lub

plodność potomstwa zwierząt leczonych amifamprydyną. W badaniu dotyczącym okołoporodowej/poporodowej rozrodczości ciężarnych samic szczurów otrzymujących amifamprydynę zaobserwowano zależny od dawki wzrost odsetka urodzeń martwego potomstwa (16,7% - 20%), po zastosowaniu dawek 22,5 mg/kg mc. na dobę i 75 mg/kg mc. na dobę (odpowiednio 1,1 i 2,7 razy większych od dobowej dawki 80 mg stosowanej u ludzi na podstawie C_{max}). Jednak, w podobnym badaniu z udziałem ciężarnych samic królików, według oceny wykonanej tuż przed porodem, nie stwierdzono wpływu leku na żywotność zarodka ani płodu po dawkach do 57 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Amifampridine Medical Valley jest pakowany w blistry z nieprzezroczystej białej folii PVC/ACLAR/Aluminium, umieszczone w tekturowym pudełku.

Tabletki dostępne są w blisterach w opakowaniach po 100 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**