

Firdapse



SERB S.A.

Tablett 10 mg

(vit, rund, platt på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan)

Medel med verkan på nervsystemet

Aktiv substans:

Amifampridin

ATC-kod:

N07XX05

Läkemedel från SERB S.A. omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 05/2022.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Symtomatisk behandling av Lambert-Eatons myastena syndrom (LEMS) hos vuxna.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Epilepsi
- Okontrollerad astma
- Samtidig användning av sultoprid (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik)
- Samtidig användning av läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt Interaktioner)
- Samtidig användning av läkemedel med känd potential att orsaka förlängt QTc-intervall
- Patienter med medfött QT-syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Dosering

Behandling skall initieras under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

FIRDAPSE bör ges i uppdelade doser, tre eller fyra gånger per dag. Den rekommenderade startdosen är 15 mg amifampridin per dag, som kan ökas i steg om 5 mg var fjärde till var femte dag. Den maximala dosen är 60 mg per dag. Ingen enkeldos får överstiga 20 mg.

Tabletterna skall intas med föda. Se avsnitt Farmakokinetik för ytterligare information om amifampridins biotillgänglighet vid samtidigt födointag och i fastande tillstånd.

Om behandlingen avslutas, kan patienten få några av symtomen på LEMS.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

FIRDAPSE bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. En startdos på 5 mg amifampridin (halv tablett) en gång per dag rekommenderas för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njur- eller leverfunktion. För patienter med lätt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg amifampridin (5 mg två gånger per dag). Dessa patienter bör titreras långsammare än de utan nedsatt njur- eller leverfunktion med dosökningar i steg om 5 mg var sjunde dag. Om biverkningar förekommer bör dosökningarna avbrytas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av FIRDAPSE för barn i åldern 0 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för oral användning.

Varningar och försiktighet

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiken hos amifampridin har bedömts i en fas 1-studie med en engångsdos på patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Inga studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Med hänsyn till risken för påtagligt ökad exponering för läkemedel måste patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion övervakas noggrant. Dosen av amifampridin bör titreras långsammare hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion än hos dem med normal njur- eller leverfunktion. Dosökningarna bör avbrytas om biverkningar förekommer (se avsnitt Dosering).

Kramper

Exponering för amifampridin är förknippad med en förhöjd risk för epileptiska kramper. Risken för kramper är dosberoende och högre hos patienter med riskfaktorer som sänker tröskeln för epileptiska anfall, inklusive vid användning i kombination med andra läkemedel som är kända för att sänka tröskeln för epileptiska anfall (se avsnitt Interaktioner). Om ett krampanfall inträffar bör behandlingen avbrytas.

Risk för karcinogenicitet

Vid en två år lång foderstudie av karcinogenicitet hos råttor behandlade med amifampridin observerades godartade och maligna schwannom (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Amifampridin var inte genotoxiskt vid ett standardmässigt batteri av tester in vitro och in vivo. Korrelationen mellan användningen av

amifampridin och utvecklingen av tumörer i människor är för närvarande inte känd. De flesta schwannom är godartade och asymtomatiska. De kan förekomma på många platser och därför kan den kliniska bilden variera. En diagnos av schwannom ska övervägas för patienter med symptom såsom en massa som är smärtsam vid palpering eller symptom som liknar en kompressiv neuropati. Schwannom växer generellt långsamt och kan existera i flera månader eller år utan att framställa symptom. Fördelen med fortsatt behandling med amifampridin bör övervägas för varje patient som utvecklar en schwannom. Amifampridin bör användas med försiktighet i patienter med ökad risk för schwannom, såsom patienter med sådana tumörer, neurofibromatos typ 2 eller schwannomatos i anamnesen.

Påverkan på hjärtat

Klinisk övervakning och övervakning med elektrokardiogram (EKG) är indicerat vid inledningen av behandlingen och årligen därefter. Vid tecken och symptom på hjärtarytmi skall EKG utföras omedelbart.

Samtidiga sjukdomar

Patienterna måste instrueras att informera varje läkare som de konsulterar om att de tar detta läkemedel, eftersom det kan vara nödvändigt att noggrant övervaka en samtidig sjukdom, särskilt astma.

Interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv sekretion

Det finns inte några data om vilken effekt amifampridin har på metabolism eller aktiv sekretion av andra läkemedel. Särskild försiktighet bör sålunda iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv sekretion. Övervakning är tillrådlig om möjligt. Dosen av det läkemedel som ges samtidigt bör justeras om nödvändigt. Samtidig användning av läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Ämnen som är potenta hämmare av enzymer som metaboliserar läkemedel (se avsnitt Farmakokinetik)

Potenta cytokrom P450 (CYP450)-enzymhämmare som cimetidin och ketokonazol hämmar sannolikt inte amifampridins metabolism via humana N-acetyltransferasenzym (NAT), vilket resulterar i ökad exponering för amifampridin. Resultaten från *in vitro*-studien på CYP450-hämning indikerar att amifampridin sannolikt inte spelar någon roll vid metabolismbaserade kliniska läkemedelsinteraktioner i samband med hämning av CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- och CYP3A4-metabolism av samtidigt administrerade läkemedel. Trots detta bör patienterna övervakas noggrant med avseende på biverkningar när de inleder behandling med en potent enzymhämmare eller hämmare av renala transportörer. Om behandling med en potent hämmare avbryts bör patienter övervakas med avseende på effekt eftersom det kan vara nödvändigt att höja dosen amifampridin.

Ämnen som är potenta inducerare av enzymer som metaboliserar läkemedel (se avsnitt Farmakokinetik)

Resultaten från *in vitro*-studier tyder på att det finns låg potential för läkemedelsinteraktioner på grund av enzyminduktion av CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4-enzym av amifampridin.

Farmakodynamiska interaktioner

På grundval av amifampridins farmakodynamiska egenskaper är samtidig användning med sultoprid eller andra läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning (t.ex. disopyramid, cisprid, domperidon, rifampicin och ketokonazol) kontraindicerad eftersom denna kombination kan resultera i en förhöjd risk för ventrikulär takykardi, särskilt torsade de pointes (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakodynamik).

Kombinationer som kräver försiktighetsmått

Läkemedel kända för att sänka tröskeln för epileptiska anfall

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel kända för att sänka tröskeln för epileptiska anfall kan resultera i en förhöjd risk för kramper. Ett beslut om att administrera prokonvulsiva läkemedel eller läkemedel som sänker tröskeln för epileptiska anfall samtidigt bör övervägas noggrant mot bakgrund av de allvarliga risker som är förknippade med detta. Dessa ämnen inkluderar de flesta antidepressiva medel (tricykliska antidepressiva medel, selektiva serotoninåterupptagshämmare), neuroleptika (fentiaziner och butyrofenoner), meflokin, bupropion och tramadol (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kombinationer som bör beaktas

Läkemedel med atropinliknande effekter

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med atropinliknande effekter kan reducera effekten av båda de aktiva substanserna, vilket bör beaktas. Bland läkemedel med atropinliknande effekter finns tricykliska antidepressiva medel, de flesta H1-antihistaminer med atropinliknande effekt, antikolinergika, läkemedel mot Parkinsons sjukdom, spasmolytika med atropin/ atropinliknande effekt, disopyramid, fentiazin-neuroleptika och klozapin.

Läkemedel med kolinerga effekter

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med kolinergiska effekter (till exempel direkta eller indirekta kolinesterashämmare) kan öka effekten av båda läkemedlen, vilket bör beaktas.

Icke-depolariserande, muskelrelaxerande läkemedel

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med icke-depolariserande, muskelrelaxerande effekter (till exempel mivakurium, piperkurium) kan reducera effekten av båda läkemedlen, vilket bör beaktas.

Depolariserande, muskelrelaxerande läkemedel

Samtidig användning av amifampridin och läkemedel med depolariserande, muskelrelaxerande effekter (till exempel suxametonium) kan reducera effekten av båda läkemedlen, vilket bör beaktas.

Graviditet

FIRDAPSE skall inte användas under graviditet. Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med FIRDAPSE. För amifampridin saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor. Amifampridin har inte visats ha någon effekt på livsduglighet och utveckling hos embryo/foster hos kaniner, dock har ett ökat antal mödrar med dödfödd avkomma observerats hos råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Det är okänt om amifampridin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga reproduktionsdata från djur har visat förekomst av amifampridin i mjolk hos ammande mödrar. Bedömning av ammande neonatala djur visade inga tecken på oönskade reaktioner när de exponerats för amifampridin genom bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med FIRDAPSE efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Icke-kliniska säkerhetsdata finns tillgängliga med avseende på effekten av amifampridin på reproduktionsfunktionen. Ingen försämrad fertilitet har observerats i icke-kliniska studier av amifampridin (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

På grund av biverkningar som dåsighet, yrsel, kramper och dimsyn kan amifampridin emellertid ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är parestesi (som perifera och peribukala parestesier) och gastrointestinala störningar (som epigastralgi, diarré, illamående och buksmärtor). Intensiteten och förekomsten för de flesta biverkningarna är dosberoende.

Tabell 1 nedan visar rapporterade biverkningar av amifampridin.

Tabulerad förteckning över biverkningar

Förekomsten definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna anges i sjunkande allvarlighetsgrad inom respektive frekvensgruppering.

Frekvens har uppskattats utifrån en klinisk studie där effekterna av amifampridin på hjärtrepolarisering vid en singeldos på 30 mg eller 60 mg hos friska frivilliga försökspersoner utvärderades.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats med FIRDAPSE

MedDRA Systemorganklass	MedDRA Föredragen term	Frekvens
Psykiska störningar	Sömnstörningar, ångest.	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Krampanfall, korea, myokloni, dåsighet, kraftlöshet, trötthet, huvudvärk	Ingen känd frekvens
	Yrsel ¹ , hypoestesi ¹ , parestesi ¹	Mycket vanlig
Ögon	Dimsyn	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Störd hjärtrytm, hjärtklappning	Ingen känd frekvens
Blodkärll	Raynauds fenomen	Ingen känd frekvens
	Kalla extremiteter ¹	Vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkial hypersekretion, astmaattack hos astmatiska patienter eller patienter med tidigare astma, hosta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen		Mycket vanlig

	Oral hypoestesi ¹ , oral parestesi ¹ , perifer och peribuccal parestesi, illamående ¹	
	Buksmäta	Vanlig
	Diarré, epigastralgi	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Förhöjda nivåer av leverenzym (transaminaser)	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros ¹ , kallsvett ¹	Mycket vanlig
¹ Biverkningar som rapporterats i en klinisk studie där man utvärderade effekterna av amifampridin på hjärtrepolarisering vid en singeldos på 30 mg eller 60 mg hos friska frivilliga försökspersoner.		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Akut överdosering manifesterar sig bland annat i kräkningar och buksmäta. I händelse av överdosering skall patienten avbryta behandlingen. Det finns inte något särskilt motgift. Stödande vård bör ges enligt kliniska indikationer, inklusive noggrann övervakning av vitala tecken.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Amifampridin blockerar spänningsberoende kaliumkanaler och förlänger därigenom presynaptisk depolarisation av cellmembranet. Genom att aktionspotentialen förlängs förbättras transporten av kalcium till nervändan. Den ökning av intracellulära kalciumkoncentrationer som blir resultatet underlättar exocytos av vesiklar som innehåller acetylcholin, vilket i sin tur förbättrar den neuromuskulära överföringen.

Det förbättrar muskelstyrka och amplituder för CMAP (compound muscle action potential) i vila med ett totalt viktat medelvärde för skillnad på 1,69 mV (95 % CI 0,60 till 2,77).

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska profilen för amifampridin har undersökts för en lång rad doser. I en prospektiv, placebokontrollerad, randomiserad studie av 26 patienter med Lambert-Eatons myastena syndrom (LEMS) rapporterades klinisk effekt för amifampridin i den högsta dos som rekommenderas som standard, 60 mg/dag (Sanders m.fl. 2000). I två andra studier med sammanlagt 57 patienter med LEMS rapporteras data för högre doser av amifampridin. McEvoy m.fl. 1989 rapporterade data från en korttidsstudie av 12 patienter med LEMS som visar att administrering av amifampridin i doser upp till 100 mg/dag under en

tid av 3 dagar hade effekt för att behandla autonoma och motoriska LEMS-symtom. Sanders m.fl. 1998 lade fram uppgifter om effekt och säkerhet för behandling med amifampridin i doser upp till 100 mg/dag av 45 patienter med LEMS som i genomsnitt behandlades under 31 månader. Under exceptionella förhållanden kan därför högre doser upp till ett maximum av 80 mg/dag vara fördelaktiga om de ges med lämplig övervakning av säkerheten. Det rekommenderas att dositering från 60 mg/dag till 80 mg/dag utförs i steg om 5 mg var sjunde dag. Dosökningarna bör avbrytas om biverkningar eller EKG-avvikelser observeras.

Effekten av en singeldos på 30 mg eller 60 mg amifampridininfosfat användes för att utvärdera det farmakokinetiska QTc-sambandet med amifampridinkoncentrationen på hjärtrepolariseringsexponering hos friska frivilliga försökspersoner. Denna utvärdering gjordes i en dubbelblindad, randomiserad, crossover-studie i fas 1 för att definiera EKG-påverkan av amifampridininfosfat vid dessa doser jämfört med placebo och moxifloxacin (en positiv kontroll) hos friska män och kvinnor som är långsamma acetylerare (n=52). Man såg ingen påverkan av amifampridininfosfat på hjärtfrekvens, atrioventrikulär överledning eller hjärtdepolarisering mätt med hjärtfrekvens, PR och QRS-intervalldurationer. Ingen av försökspersonerna utvecklade nya kliniskt relevanta morfologiska EKG-förändringar efter administrering av amifampridininfosfat. Ingen påverkan av amifampridininfosfat observerades på hjärtrepolarisering bedömt utifrån QTc-intervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

En dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad abstinensstudie avsedd att utvärdera effekten och verkan hos amifampridininfosfat i patienter med LEMS genomfördes i vuxna patienter som var minst 18 år gamla (n=26). Patienterna bibehölls på en stabil dos och frekvens av amifampridininfosfat i minst 7 dagar före randomisering. I denna fyra dagar långa studie randomiserades (1:1) patienterna till amifampridininfosfat (vid patientens optimala dos) eller placebo Dag 0. Baselinjebedömningar gjordes Dag 0. De primära effektmått var ändringen från baslinjen (CFB) i Patient Global Impression (SGI) och Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) poängen Dag 4. Ett sekundärt effektmått var ändringen från baslinjen Dag 4 i CGI-I-poäng, vilken fastställdes av de behandlande läkarna. Patienterna tilläts använda stabila doser av perifera verkande kolinesterasinhämmare eller kortikosteroider. Patienter som nyligen har genomfört immunmodulerande terapier (t.ex. azatioprin, mykofenolat, cyklosporin), rituximab, intravenöst immunoglobulin G och plasmaferes uteslöts ur studien. Patienternas medianålder var 55,5 år (åldersintervall: 31-75 år) och 62 % var kvinnor och 38 % var män.

Efter det 4 dagar långa dubbelblinda behandlingsavbrottet bibehöll patienter som behandlades med amifampridininfosfat muskelstyrka jämfört med patienter som behandlades med som uppvisade försämrade muskelstyrka. Observerad medeldifferens mellan QMG Total och SGI-ändring jämfört med baslinjepoäng mellan behandlingarna var -6,54 (95 % KI: -9,78, -3,29; p=0,0004) respektive 2,95 (95 % KI: 1,53, 4,38; p=0,0003), båda resultaten statistiskt signifikanta till förmån för amifampridininfosfat. Dessutom uppvisade av läkare fastställda CGI-I-poäng Dag 4 signifikant förbättring hos patienter som fortsatte med amifampridininfosfat jämfört med placebo (p=0,0020).

Sammanfattning av ändringar i primära och sekundära effektmått jämfört med baslinje

Bedömning	Amifampridin (n=13)	Placebo (n=13)
QMG-poäng^a		
Medel-LS ^d	0,00	6,54
Skillnad Medel-LS (95 % KI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
p-värde ^d	0,0004	
SGI-poäng^b		
Medel-LS ^d	-0,64	-3,59

Skillnad Medel-LS (95 % KI)	2,95 (1,53, 4,38)	
p-värde ^d	0,0003	
CGI-I-poäng^c		
Medelvärde (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-värde ^e	0,0020	

- a Totalt QMG-poängintervall 0-39, 13 objekt, 0-3 poäng på varje prov. Ju fler poäng = desto värre symptom.
- b SGI är en 7-punktsskala som bedömer det globala intrycket av studiebehandlingens verkan (1=fruktansvärd till 7=förtjust).
- c CGI-I är en 7-punktsskala baserad på ändringar i symptom, beteende och funktionell förmåga (1=mycket bättre till 7=mycket sämre).
- d CFB för QMG total poäng modellerades som svar, med fast tid för verkan för behandling och QMG vid baslinje.
- e p-värde baserat på Wilcoxon-test för skillnader i behandlingen.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall".

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar produktresumén när så behövs.

Farmakokinetik

Absorption

Oralt administrerat amifampridin absorberas snabbt hos människa och uppnår maximala ($T_{\max}$) plasmakoncentrationer vid 0,6 till 1,3 timmar (medelvärden).

Hos människa påverkas hastigheten och omfattningen av absorptionen av amifampridin av föda (se tabell 2). $C_{\max}$ och AUC minskade, och tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer ökade när amifampridinofsfat administrerades tillsammans med föda jämfört med utan föda. En fördubblad ökning av tiden för att nå $C_{\max}$ ($T_{\max}$) observerades vid närvaro av föda. På liknande sätt var ökningarna i $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ större under fastestadiet än tillsammans med föda. Generellt gjorde föda att absorptionen av amifampridin gick långsammare och minskade med en reducerad exponering vid $C_{\max}$ med i genomsnitt ~44% och en reducerad exponering vid AUC med ~20%, baserat på geometriska medelkvoter (föda-mot-fasta).

Skillnaderna i skenbar terminal halveringstid för eliminering i plasma var 3-4-faldiga mellan försökspersoner i födoeffektstudien. Biotillgängligheten är ungefär 93-100 % baserat på återvinning av ometaboliserat amifampridin och en huvudmetabolit i form av 3-N-acetylerat amifampridin i urin.

Tabell 2: Farmakokinetiska parametrar för amifampridin hos icke-fastande och fastande försökspersoner efter administrering av en oral engångsdos av amifampridinofosfat.

Amifampridin 20 mg	C _{max} (ng/ml) medelvärde (S.D.), spridning	AUC _{0-∞} (ng·tim/ml) medelvärde (S.D.), spridning	T _{max} (tim) medelvärde (S.D.), spridning	t _{1/2} (tim) medelvärde (S.D.), spridning
Fastande (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
Icke-fastande* (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
* Äter en standardiserad fettrik måltid				

I en studie av friska, frivilliga försökspersoner påverkades den systemiska exponeringen av amifampridin märkbart av den totala metabola acetyleringsaktiviteten hos NAT-enzymen och NAT2-genotypen. NAT-generna är högrgradigt polymorfa och leder till fenotyper med varierande acetyleringsaktivitetshastigheter från långsamma till snabba. I studien på friska, frivilliga försökspersoner definierades snabba acetylerare genom att de hade en koffeinmetabolitkvot på > 0,3 och långsamma acetylerare genom att de hade en koffeinmetabolitkvot på < 0,2. Exponeringen för amifampridin var signifikant högre hos långsamma acetylerare jämfört med snabba acetylerare. Statistiskt signifikanta skillnader i amifampridins PK-parametrar C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} och uppenbar clearance sågs mellan snabba och långsamma acetylerare vid alla dosnivåer. I denna studie fick långsamma acetylerare fler biverkningar än de snabba acetylerarna. Säkerhetsprofilen i denna studie stämmer med biverkningar som setts hos patienter på amifampridin.

Tabell 3: Genomsnittliga PK-parametrar för amifampridin hos friska försökspersoner efter orala engångsdoser (5–30 mg) för långsamma och snabba acetylatorfenotyper

Dos av amifampridin (mg)	5		10		20		30	
Försökspersoner (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylatorfenotyp	Snabb	Långsam	Snabb	Långsam	Snabb	Långsam	Snabb	Långsam
Genomsnittliga PK-parametrar för amifampridin								
AUC _{0-t} (ng·tim/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (ng·tim/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} (tim)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (tim)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11
Den genomsnittliga koffeinacetylatorkvoten för dessa 12 försökspersoner som fick fyra eskalerande doser var 0,408 och 0,172 för snabba respektive långsamma acetylator typer.								

Distribution

Distributionen av amifampridin studerades hos råttor. Efter oral administrering av radioaktivt märkt [¹⁴C] amifampridin absorberas radioaktivt material snabbt från mag-tarmkanalen och distribueras i hela kroppen. Koncentrationerna i vävnaderna är i allmänhet lika med eller högre än koncentrationerna i plasma, med

störst koncentration i exkretionsorgan (lever, njurar och mag-tarmkanal) och vissa vävnader med körtelfunktion (tårkörtlar, salivkörtlar, slemkörtlar, hypofys och sköldkörtel).

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier på människa indikerar att amifampridin metaboliseras till en enda huvudmetabolit, 3-N-acetylerat amifampridin.

Eliminering

Hos människa utsöndras 93,2-100 % av amifampridin i urinen inom 24 timmar efter dosering som amifampridin (19 %) och dess 3-N-acetylerade amifampridin-metabolit (74,0-81,7 %). Halveringstiden för eliminering i plasma är ungefär 2,5 timmar för amifampridin och 4 timmar för den 3-N-acetylerade amifampridin-metaboliten.

Den generella elimineringen av amifampridin beror huvudsakligen på metabolism av N-acetylering och att acetylerarfenotyp har kraftigare effekt på en individs metabolism och eliminering av amifampridin än eliminering via njurfunktionen (se tabell 4).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen av amifampridin var generellt högre hos patienter med nedsatt njurfunktion än hos patienter med normal njurfunktion. NAT2-fenotyp hade dock större effekt på en individs exponering för amifampridin än status hos njurfunktionen (se tabell 4). Amifampridin-exponering vid $AUC_{0-\infty}$ var upp till två gånger högre hos långsamma acetylerare och upp till tre gånger högre hos snabba acetylerare med allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Exponering vid C_{max} påverkades marginellt av nedsatt njurfunktion oavsett acetyleringsstatus.

Däremot påverkades exponeringsnivåerna av 3-N-acetylmeteroliter i större utsträckning av nedsatt njurfunktion än de för amifampridin. 3-N-acetylmeteroliteXponeringen vid $AUC_{0-\infty}$ var upp till 6,8 gånger högre hos långsamma acetylerare och upp till 4 gånger högre hos snabba acetylerare vid allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Exponering vid C_{max} påverkades bara marginellt av nedsatt njurfunktion oavsett acetyleringsstatus. Även om metaboliten är inaktiv i kaliumkanaler är potentiella offtarget-effekter på grund av ackumulering inte kända.

Tabell 4: Genomsnittliga PK-parametrar av amifampridin hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion efter administrering av en oral engångsdos (10 mg) hos långsamma och snabba acetylerarfenotyper

Renal status	Normal		Lindrig		Måttlig		Allvarlig	
Patienter (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 fenotyp	snabb	långsam	snabb	långsam	snabb	långsam	snabb	långsam
Genomsnittliga amifampridin PK-parametrar								
Renal status	Normal		Lindrig		Måttlig		Allvarlig	
	10.7	59.1	16.1	81.3	14.3	126	32.8	119

AUC _{0-∞} (ng·h/ml)								
C _{max} (ng/ml)	7.65	38.6	11.1	33.5	8.33	52.5	9.48	44.1
T _{max} (tim)	0.44	0.43	0.88	0.88	0.51	0.55	0.56	0.63
t _{1/2} (tim)	1.63	2.71	1.86	2.95	1.72	3.89	1.64	3.17
Genomsnittliga 3-N-acetylamifampridin PK-parametrar								
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} (tim)	1.13	0.75	1.44	1.38	2.00	1.13	1.63	2.81
t _{1/2} (tim)	4.32	4.08	5.35	7.71	13.61	6.99	18.22	15.7

Nedsatt leverfunktion

Det finns inte några data om amifampridins farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten Dosering och Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Det finns inte några data om amifampridins farmakokinetik hos barn (se avsnitt Dosering).

Ålderns effekt på amifampridins farmakokinetik har inte studerats.

Prekliniska uppgifter

I farmakologiska säkerhetsstudier på råttor har man inte sett några effekter på andningsapparaten vid doser på upp till 10 mg/kg eller på det centrala nervsystemet vid doser på upp till 40 mg/kg.

I en toxicitetsstudie med upprepade doser till råttor och hundar konstaterades effekter på det centrala och autonoma nervsystemet, ökad vikt för lever och njure samt effekter på hjärtat (andra gradens atrioventrikulärblock). Inga säkerhetsmarginaler till exponering för människor uppnåddes i djurstudierna på grund av känsligheten hos de djurmodeller som användes.

Amifampridin var inte genotoxiskt i en standarduppsättning av *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Djurstudier som undersökte reproduktions- och utvecklingstoxicitet i samband med amifampridin har utförts på råttor och kaniner med doser upp till 75 mg/kg/dag. Amifampridin medförde ingen oönskad reaktion på fertiliteten hos råtthannor eller råtthonor vid doser upp till 75 mg/kg/dag, och ingen effekt på utveckling eller fertilitet sågs efter födseln hos de behandlade djurens avkomma. I en reproduktionsstudie, under och efter födelse, av gravida råttor som behandlades med amifampridin sågs en dosrelaterad ökning av procentuellt antal mödrar med dödfödd avkomma (16,7 % - 20 %) vid 22,5 mg/kg/dag och 75 mg/kg/dag (1,1 och 2,7 gånger 80 mg per dag-dosen hos människor baserad på C_{max}). I en liknande studie på gravida kaniner sågs dock ingen effekt på livsduglighet hos embryo/foster när detta undersöktes innan födsel med doser upp till 57 mg/kg/dag.

Innehåll

Varje tablett innehåller amifampridinofosfat motsvarande 10 mg amifampridin, mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, kalciumstearat.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

Förpackningsinformation

Tablett 10 mg (vit, rund, platt på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan)
100 styck blister (fri prissättning), EF