

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amifampridine Accord 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder amifampridinfosfat, tilsvarende 10 mg amifampridin.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til gulaktig, rund tablett, flat på den ene siden og med delestrek på den andre siden. Tablettens diameter er ca. 10 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Lambert-Eatons myastenisk syndrom (LEMS) hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør påbegynnes under overvåking av en lege som har erfaring med behandling av sykdommen.

Dosering

Amifampridine Accord bør gis i oppdelte doser, tre eller fire ganger per dag. Den anbefalte startdosen er 15 mg amifampridin daglig, som kan økes trinnvis med 5 mg hver 4. eller 5. dag til maksimalt 60 mg daglig. Ingen enkeltdose skal overskride 20 mg.

Tablettene skal tas sammen med mat. Se pkt. 5.2 for ytterligere informasjon om biotilgjengeligheten til amifampridin inntak av mat og i fastende tilstand.

Hvis behandlingen seponeres, kan pasienter oppleve enkelte symptomer på LEMS.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Amifampridin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er anbefalt en startdose på 5 mg amifampridin én gang per dag hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos pasienter med lett nedsatt nyre- eller leverfunksjon er det anbefalt en startdose på 10 mg amifampridin (5 mg to ganger per dag). Titrering av dosen hos disse pasientene bør gjøres saktere enn hos de uten nedsatt nyre- eller leverfunksjon, med en trinnvis doseøkning på 5 mg hver 7. dag. Dersom det oppstår bivirkninger, bør doseøkning avsluttes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av amifampridin hos barn i alderen 0 til 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- epilepsi
- ukontrollert astma
- samtidig bruk av sultoprid (se pkt. 4.5 og 5.1)
- samtidig bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde (se pkt. 4.5)
- samtidig bruk av legemidler med et kjent potensial for å medføre en QTc-forlengelse
- hos pasienter med medfødte QT-syndromer (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken til amifampridin er blitt vurdert i en enkeltdose-, fase-1-studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av risikoen for en markant økt eksponering for legemiddel, må pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon kontrolleres nøye. Titrering av dosen amifampridin bør gjøres saktere hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon enn hos de med normal nyre- og leverfunksjon. Doseøkning bør avsluttes dersom det oppstår bivirkninger (se pkt. 4.2).

Krampeanfall

Eksponering for amifampridin er forbundet med en økt risiko for epileptiske anfall. Risikoen for anfall er doseavhengig og er høyere hos pasienter med risikofaktorer som nedsetter terskelen for epilepsi, inkludert bruk i kombinasjoner med andre legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epileptiske anfall (se pkt. 4.5). Dersom anfall forekommer, må behandlingen avsluttes.

Kreftfremkallende risiko

I en 2-års kostholds-karsinogenitetstudie i kosten ble godartede og ondartede schwannomer observert i rotter behandlet med amifampridin (se pkt. 5.3). Amifampridin var ikke gentoksisk i standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester. Korrelasjonen mellom bruken av amifampridin og utviklingen av tumorer hos mennesker er ukjent på det nåværende tidspunkt.

De fleste schwannomer er godartede og asymptomatiske. De kan oppstå på mange steder, derfor kan det kliniske bildet være forskjellig. Man bør vurdere diagnosen schwannom hos pasienter med symptomer som f.eks. en masse som er smertefull ved palpasjon eller symptomer som ligner på kompressiv nevropati. Schwannomer er generelt sentvoksende og kan eksistere i måneder og år uten å produsere symptomer. Fordelen ved å fortsette behandlingen med amifampridin bør gjennomgås hos alle pasienter som utvikler et schwannom.

Amifampridin bør brukes med varsomhet hos pasienter med økt risiko for schwannom, som f.eks. pasienter som tidligere har hatt tumorer, nevrofibromatose type 2 eller schwannomatose.

Effekt på hjerte

Klinisk overvåking og elektrokardiogram (EKG)-monitorering er indisert ved oppstart av behandlingen og deretter årlig. EKG må tas umiddelbart i tilfelle tegn eller symptomer som kan tyde på hjertearytmier.

Samtidige sykdommer

Pasienter må informeres om at de må fortelle enhver lege de konsulterer at de tar dette legemidlet, da det kan være nødvendig med nøye overvåking av en samtidig sykdom, spesielt astma.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv utskilling

Det er ingen data om effektene av amifampridin på metabolismen eller den aktive utskilling av andre legemidler. Det må derfor utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv utskilling. Det anbefales overvåking dersom det er mulig. Dosen av legemidlet som tas samtidig må justeres dersom nødvendig. Samtidig bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Stoffer som er potente hemmere av enzymer som metaboliserer legemidler (se pkt. 5.2)

Potente cytokrom P450 (CYP)-enzymhemmere, f.eks. cimetidin, ketokonazol, vil trolig ikke hemme metabolismen av amifampridin ved humane N-acetyl-transferaseenzymer (NAT-er) og medføre en økt eksponering for amifampridin. Resultatene fra studien om *in vitro* CYP-hemming antyder at det er usannsynlig at amifampridin spiller noen rolle i metabolismebaserte kliniske legemiddelinteraksjoner relatert til hemming av CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- og CYP3A4-metabolismen av legemidler som administreres samtidig. Pasientene bør likevel overvåkes nøye for bivirkninger ved oppstart av behandling med en potent enzymhemmer eller renal transportørhemmer. Dersom behandlingen med en potent hemmer seponeres, bør pasienten overvåkes for effekt da det kan bli nødvendig med en økning av amifampridindosen.

Stoffer som er potente induktorer av enzymer som metaboliserer legemidler (se pkt. 5.2)

Resultater fra *in vitro*-studier antyder at det er lavt potensial for legemiddelinteraksjoner på grunn av enzyminduksjon av CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzymet av amifampridin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene til amifampridin, er samtidig bruk av sultoprid eller andre legemidler kjent for å forårsake QT-forlengelse (f.eks. disopyramid, cispride, domperidon, rifampicin og ketokonazol) kontraindisert, da denne kombinasjonen kan føre til en forsterket risiko for ventrikkel takykardi, spesielt torsade de pointes (se pkt. 4.3 og 5.1).

Kombinasjoner som krever forsiktighet ved bruk

Legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epileptiske anfall

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler som er kjent for å nedsette terskelen for epileptiske anfall kan forårsake en økt risiko for anfall. Avgjørelsen om samtidig administrering av krampefremkallende midler eller legemidler som nedsetter terskelen for epileptiske anfall må vurderes grundig i lys av alvorligheten av medfølgende risikoer. Disse stoffene omfatter de fleste antidepressiva (trisykliske antidepressiva, selektive serotoninopptakshemmere), nevroleptika (fenotiaziner og butyrofenoner), meflokin, bupropion og tramadol (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinasjoner som må tas i betraktning

Legemidler med atropineffekter

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med atropineffekter kan redusere effekten av begge virkestoffene og må tas hensyn til. Legemidler med atropineffekter omfatter trisykliske antidepressiva, de fleste H1-antihistaminer av atropintype, antikolinerge midler, anti-Parkinson-legemidler, antispasmodiske midler av atropintype, disopyramid, fenotiazin nevroleptika og klopazapin.

Legemidler med kolinerge effekter

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med kolinerge effekter (f.eks. direkte eller indirekte kolinesterasehemmere) kan føre til en økt effekt av begge legemidlene og må tas hensyn til.

Ikke-depolariserende muskelrelakserende legemidler

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med ikke-depolariserende muskelrelakserende effekter (f.eks. mivakurium, piperkurium) kan føre til en nedsatt effekt av begge legemidlene og må tas hensyn til.

Depolariserende muskelrelakserende legemidler

Samtidig bruk av amifampridin og legemidler med depolariserende muskelrelakserende effekter (f.eks. suksametonium) kan føre til en nedsatt effekt av begge legemidlene og må tas hensyn til.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amifampridin skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under Amifampridine Accord behandling. Det finnes ikke tilstrekkelige kliniske data om eksponerte graviditeter for amifampridin. Amifampridin har ikke vist noen virkning på embryo-føtal levedyktighet og utvikling hos kaniner, men hos rotter ble det derimot vist en økning i antallet mordyr som fikk dødfødt avkom (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om amifampridin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige reproduksjonsdata hos dyr har vist tilstedeværelse av amifampridin i melken til ammende hunndyr. Utredning av diende neonatale dyr viste ingen indikasjon på bivirkninger ved eksponering overfor amifampridin gjennom brystmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Amifampridine Accord skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske sikkerhetsdata tilgjengelig om virkningen av amifampridin på reproduktiv funksjon. Ingen nedsatt fertilitet har blitt observert i prekliniske studier med amifampridin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av bivirkninger som døsighet, svimmelhet, anfall og tåkesyn, kan amifampridin ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er parestesier (som perifere og peribukale parestesier) og gastrointestinale lidelser (som epigastralgi, diaré, kvalme og abdominalsmerter). Intensiteten og hyppigheten av de fleste bivirkningene er doseavhengige.

Tabell 1 nedenfor gir en liste over rapporterte bivirkninger av amifampridin.

Bivirkningstabell

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Frekvenser ble estimert basert på en klinisk studie for å evaluere effekten av amifampridin på hjertets repolarisering med en enkeltdose på 30 mg eller 60 mg hos friske frivillige.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med amifampridin

MedDRA- organklasser	MedDRA foretrukket uttrykk	Frekvens
Psykiatriske lidelser	Søvnforstyrrelser, angst	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Kramper, chorea, myokloni, døsighet, svakhet, fatigue, hodepine	Ikke kjent

	Svimmelhet ¹ , hypoestesi ¹ , parestesi ¹	Svært vanlig
Øyesykdommer	Uklart syn	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Hjerterytmeforstyrrelser, palpitasjoner	Ikke kjent
Karsykdommer	Raynauds syndrom	Ikke kjent
	Kalde ekstremiteter ¹	Vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkial hypersekresjon, astmaanfall hos pasienter med astma eller med astma i sykehistorien, hoste	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Oral hypoestesi ¹ , oral parestesi ¹ , perifere and peribukale parestesier, kvalme ¹	Svært vanlig
	Abdominalsmerter	Vanlig
	Diaré, epigastralgi	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymmer (transaminaser)	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose ¹ , kaldsvette ¹	Svært vanlig

¹ Bivirkninger rapportert i en klinisk studie for å evaluere effekten av amifampridin på hjertets repolarisering med en enkeltdose på 30 mg eller 60 mg hos friske frivillige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er liten erfaring med overdosering. Symptomene på akutt overdose omfatter oppkast og abdominalsmerter. Pasienter bør seponere behandlingen ved tilfeller av overdosering. Intet spesifikk antidot er kjent. Støttebehandling bør gis ut ifra klinisk vurdering, inkludert tett overvåking av vitale tegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX05

Virkningsmekanisme

Amifampridin blokkerer spenningsavhengige kaliumkanaler og forlenger derved presynaptisk depolarisering av cellemembranen. Forlengelse av aksjonspotensialet forsterker transporten av kalsium inn i nerveendene. Den resulterende økning i intracellulære kalsiumkonsentrasjoner fremmer eksocytose av vesikler som inneholder acetylkolin, noe som igjen forsterker nevromuskulær transmisjon.

Det forbedrer muskelstyrke og amplitudene for aksjonspotensial i hvilende muskel (CMAP - compound muscle action potential) med en total vektet gjennomsnittsdifferanse på 1,69 mV (95 % konfidensintervall (KI) 0,60 til 2,77).

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske profilen for amifampridin er blitt undersøkt for en rekke doser. En prospektiv, placebokontrollert, randomisert studie av 26 pasienter med Lambert-Eatons myastenisk syndrom (LEMS) rapporterte klinisk effekt av amifampridin ved standard anbefalt maksimaldose på 60 mg/dag (Sanders *et al.* 2000). Ytterligere to studier med totalt 57 pasienter med LEMS har rapportert data ved høyere doser av amifampridin. McEvoy *et al.* 1989 rapporterte data fra en korttidsstudie hos 12 pasienter med LEMS som viste at administrering av amifampridin ved doser opp til 100 mg/dag i en periode på 3 dager var effektivt til behandling av autonome og motoriske symptomer på LEMS. Sanders *et al.* 1998 presenterte data om effekt og sikkerhet av amifampridinbehandling ved doser opp til 100 mg/dag hos 45 pasienter med LEMS som ble behandlet i gjennomsnitt i 31 måneder. I spesielle tilfeller kan derfor høyere doser opp til maksimalt 80 mg/dag være fordelaktig dersom det samtidig gjennomføres hensiktsmessig sikkerhetsovervåking. Det er anbefalt at en doseøkning fra 60 mg/dag til 80 mg/dag gjøres trinnvis med 5 mg økninger hver 7. dag. Doseøkning bør avsluttes dersom det observeres noen bivirkninger eller unormal EKG.

Effekten av en enkeltdose amifampridin fosfat på 30 mg eller 60 mg ble brukt for å evaluere sammenhengen, både farmakokinetisk og på QTc, mellom amifampridinkonsentrasjon og kardial repolariseringseksponering hos friske frivillige. Denne evalueringen ble gjennomført i en dobbeltblind, randomisert, crossover- fase 1-studie for å definere effektene av amifampridin fosfat på EKG-en ved disse dosene, sammenlignet med placebo og moksifloksacin (en positiv kontroll) hos friske menn og kvinner som er langsomme acetylatorer (n = 52). Det var ingen effekt av amifampridin fosfat på hjerterytme, atrioventrikulær ledning eller kardial depolarisering, målt ved hjelp av hjerterytme og lengden på PR- og QRS-intervall. Ingen forsøkspersoner fikk nye klinisk relevante morfologiske EKG-endringer etter administrering av amifampridin fosfat. Det ble ikke observert effekt av amifampridin fosfat på kardial repolarisering, målt ved hjelp av QTc-intervall.

Klinisk effekt og sikkerhet

En dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert tilbaketrekkingsstudie ble utført for å evaluere effekten og sikkerheten til amifampridin fosfat hos voksne pasienter med LEMS. De inkluderte pasientene var i alderen 18 år eller eldre (n = 26). Pasientene fikk en fast dose og doseringsintervall av amifampridin fosfat i minst 7 dager før randomisering. I denne firedagers studien ble pasientene randomisert (1:1) til amifampridin fosfat (ved pasientens optimale dose) eller placebo på dag 0. Baseline-vurderinger ble utført på dag 0. De primære endepunktene var endring fra baseline i SGI («Patient Global Impression»)- og QMG («Quantitative Myasthenia Gravis»)-skår på dag 4. Et sekundært effektendepunkt var endringen fra baseline på dag 4 i CGI-I-skåren, som ble bestemt av behandlende leger. Pasienten fikk lov til å bruke faste doser av perifert virkende kolinesterasehemmere eller kortikosteroider. Pasienter som nylig hadde brukt immunsuppressivbehandling (f.eks. azatioprin, mykofenolat, ciklosporin), rituksimab, intravenøs immunglobulin G og plasmaferese, ble ekskludert fra studien. Pasientene hadde en median alder på 55,5 år (område: 31 til 75 år) og 62 % var kvinner og 38 % var menn.

Etter den dobbeltblindede avbruddsperioden på fire dager, opprettholdt pasientene som ble behandlet med amifampridin fosfat, muskelstyrke i forhold til pasientene som ble behandlet med placebo som utviste forverret muskelstyrke. Observert gjennomsnittlig differanse i QMG-total og SGI-endring fra baselineskår mellom behandlinger var henholdsvis -6,54 (95 % KI: -9,78, -3,29; p = 0,0004) og 2,95 (95 % KI: 1,53, 4,38; p = 0,0003), begge statistisk signifikante til fordel for amifampridin fosfat. I tillegg viste CGI-I-skårer på dag 4 som bestemt av legene, signifikant forbedring hos pasientene som fortsatte med amifampridin fosfat sammenlignet med placebo (p = 0,0020).

Sammendrag av endringen i primære og sekundære effektivitendepunkter fra baseline

Vurdering	Amifampridin (n = 13)	Placebo (n = 13)
QMG-skårer^a		
LS-gjennomsnitt ^d	0,00	6,54

Differanse i LS-gjennomsnitt (95 % KI)	-6,54 (-9,78; -3,29)	
p-verdi ^d	0,0004	
SGI-skårer ^b		
LS-gjennomsnitt ^d	-0,64	-3,59
Differanse i LS-gjennomsnitt (95 % KI)	2,95 (1,53; 4,38)	
p-verdi ^d	0,0003	
CGI-I-skårer ^c		
Gjennomsnitt (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
p-verdi ^e	0,0020	

^a Total QMG-skår i området 0–39, 13 stk., 0–3 poeng i hver test. Flere poeng = alvorligere symptomer

^b SIG er en 7-poengskala som rangerer det globale inntrykket av effekten til studiebehandling (1 = dårlig til 7 = utmerket).

^c CGI-I er en 7-poengskala basert på endringer i symptomer, atferd og funksjonelle ferdigheter (1 = meget stor forbedring til 7 = meget stor forverring).

^d Endring fra baseline i QMG-totalskår ble modellert som responsen, med faste effekttermer for behandling og QMG ved baseline.

^e p-verdi basert på Wilcoxon Rank Sum Test for behandlingsdifferanser.

Referansepreparatet som inneholder amifampridin, har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for referansepreparatet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov, i samsvar med preparatomtalen til referansepreparatet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert amifampridin blir hurtig absorbert hos mennesker og tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) nås er 0,6 til 1,3 time etter inntak (gjennomsnittsverdi). Hos mennesker påvirkes hastigheten på og omfanget av amifampridinabsorpsjonen av mat (se tabell 2). Det var en reduksjon i C_{max} og AUC, og en økning i tid til å nå maksimal plasmakonsentrasjon da amifampridinofosfat ble administrert sammen med mat, sammenlignet med uten mat. En fordobling i tiden til å nå C_{max} (T_{max}) ble observert ved inntak av mat. På samme måte var C_{max} og AUC_{0-∞} større i fastende tilstand enn i mett tilstand. Generelt nedsatte og minsket mat absorpsjonen av amifampridin, med en reduksjon i eksponering av C_{max} på gjennomsnittlig ~44 % og redusert eksponering av AUC på ~20 %, basert på geometriske gjennomsnittsforskjell (mett- til-fastende).

Det var 3-4 ganger forskjell i tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid i plasma mellom forsøkspersoner i studien om effekt av matinntak. Biotilgjengeligheten er omtrent 93-100 % basert på gjenvunnet umetabolisert amifampridin og en hoved- 3-N-acetyllert amifampridinmetabolitt i urinen.

Tabell 2: Farmakokinetiske parametere for amifampridin hos forsøkspersoner som fastet eller inntok mat etter administrasjon av en oral enkeltdose av amifampridinfosfat

Amifampridin 20 mg	C _{max} (ng/ml) gjennomsnitt (standardavvik), område	AUC _{0-∞} (ng·t/ml) gjennomsnitt (standardavvik),område	T _{max} (t) gjennomsnitt (standardavvik), område	t _{1/2} (t) gjennomsnitt (standardavvik), område
Fastende (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
Matinntak* (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

* Inntak av et standardisert, fettrikt måltid

I en studie av friske frivillige, ble systemisk eksponering for amifampridin betydelig påvirket av den generelle stoffskifteacetyleringsaktiviteten til NAT-enzymet og NAT2-genotypen. NAT-genene er svært polymorfe og resulterer i fenotyper med variable acetyleringsaktivitetsrater som strekker seg fra langsom til raske. I studien av friske frivillige ble raske acetylatorer definert som å ha en koffeinmetabolitt-ratio > 0,3 og langsomme acetylatorer med en koffein-metabolitt-ratio < 0,2. Det var betydelig høyere eksponering for amifampridin hos langsomme acetylatorer sammenlignet med raske acetylatorer. Statistiske signifikante forskjeller i de farmakokinetiske parameterne C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2} og tilsynelatende clearance for amifampridin ble observert mellom raske og langsomme acetylatorer ved alle dosenivåer. I denne studien hadde langsomme acetylatorer flere bivirkninger enn raske acetylatorer. Sikkerhetsprofilen i denne studien er overensstemmende med bivirkninger som er observert hos pasienter på amifampridin.

Tabell 3: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin hos friske frivillige etter orale enkeltdoser (5–30 mg) hos langsomme og raske acetylatorfenotyper

Amifampridin-dose (mg)	5		10		20		30	
Frivillige (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylator-fenotype	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte
Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin								
AUC _{0-t} (ng·t/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-inf} (ng·t/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} (t)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t _{1/2} (t)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Det gjennomsnittlige koffein-acetylatorforholdet for disse 12 deltakerne som ble gitt fire stigende doser, var 0,408 og 0,172 for henholdsvis raske og sakte acetylatorer.

Distribusjon

Distribusjonen av amifampridin ble studert hos rotter. Etter oral administrasjon av radiomerket [¹⁴C] amifampridin absorberes radioaktivt materiale raskt fra gastrointestinaltraktus og distribueres i stort

omfang i hele kroppen. Vevskonsentrasjonene er vanligvis tilsvarende eller høyere enn plasmakonsentrasjonene, med høyeste konsentrasjoner i utskillingsorganer (lever, nyrer og gastrointestinaltraktus) og noe vev med kjertelfunksjon (tårekjertler, spyttkjertler, slimkjertler, hypofyse og skjoldbruskkjertler).

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier hos mennesker viser at amifampridin metaboliseres til én enkelt hoved-3-N-acetylerste amifampridinmetabolitten.

Eliminasjon

Hos mennesker utskilles 93,2 % til 100 % av amifampridin i urinen innen 24 timer etter dosering som amifampridin (19 %) og dets 3-N-acetylerste amifampridinmetabolitt (74,0 % til 81,7 %).

Elimineringshalveringstiden i plasma er omtrent 2,5 timer for amifampridin og 4 timer for den 3-N-acetylerste amifampridinmetabolitten.

Den generelle clearance av amifampridin er fortrinnsvis på grunn av metabolisme via N-acetylering, og acetylator-fenotype har større innvirkning på et individs metabolisme og eliminering av amifampridin enn det nyrefunksjon har for eliminering (se tabell 4).

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposering for amifampridin var generelt høyere i frivillige med nedsatt nyrefunksjon enn i frivillige med normal nyrefunksjon, men NAT2-fenotype hadde større innvirkning på et individs eksposering for amifampridin enn nyrefunksjonsstatus (se tabell 4). Eksposering for amifampridin, målt ved $AUC_{0-∞}$, var opptil dobbelt så høy hos langsomme acetylatorer og opptil 3 ganger høyere hos raske acetylatorer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon. Eksposering målt ved C_{max} var marginalt påvirket av nedsatt nyrefunksjon uansett acetyleringsstatus.

Eksposeringsnivåene for 3-N-acetylmotabolitten ble derimot påvirket i større grad ved nedsatt nyrefunksjon enn de for amifampridin. Eksposeringen for 3-N-acetylmotabolitt, målt ved $AUC_{0-∞}$, var opptil 6,8 ganger høyere hos langsomme acetylatorer og opptil 4 ganger høyere for raske acetylatorer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon. Eksposering målt ved C_{max} ble bare marginalt påvirket av nedsatt nyrefunksjon uansett acetyleringsstatus. Selv om motabolitten er inaktiv på kaliumkanaler, er potensielle off-target-virkninger på grunn av akkumulering, ukjente.

Tabell 4: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin hos friske frivillige og frivillige med nedsatt nyrefunksjon etter oral enkeltdose (10 mg) hos langsomme og raske acetylator-fenotyper

Nyrestatus	Normal		Mild		Moderal		Alvorlig	
Frivillige (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2-fenotype	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte	Rask	Sakte
Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for amifampridin								
Nyrestatus	Normal		Mild		Moderal		Alvorlig	
$AUC_{0-∞}$ (ng·t/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} (t)	0,44	0.43	0.88	0.88	0.51	0,55	0,56	0,63

t _{1/2} (t)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for 3-N-acetyl amifampridin								
AUC _{0-∞} (ng·t/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (t)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,8
t _{1/2} (t)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen data om farmakokinetikken til amifampridin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatriisk populasjon

Det er ingen data om farmakokinetikken for amifampridin hos pediatriiske pasienter (se pkt. 4.2). Effekten av alder på farmakokinetikken til amifampridin er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I farmakologiske sikkerhetsstudier på rotter ble det ikke påvist noen effekter relatert til respirasjonssystemet ved doser opp til 10 mg/kg eller til sentralnervesystemet opp til 40 mg/kg.

I toksisitetsstudier av gjentatt dosering på rotter og hunder ble det påvist effekter på sentralnervesystemet og det autonome nervesystemet, økt vekt av nyre og lever og effekter på hjertet (annengrads atrioventrikulær blokkering). Ingen sikkerhetsmargin for human eksponering kunne bestemmes fra dyrestudiene på grunn av følsomheten av dyremodellene som ble brukt.

I en 2 -års kostholds-karsinogenesitetstudie på rotter, forårsaket amifampridin små, men statistisk signifikante doserelaterte økninger i tilfeller med schwannomer hos begge kjønn og endometriale karsinomer hos hunnrotter. Den kliniske relevansen av disse resultatene er ukjent.

Amifampridin var ikke gentoksisk i i standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester.

Dyrestudier som evaluerte reproduksjons- og utviklingstoksisitet av amifampridin ble gjennomført på rotter og kaniner ved doser på opptil 75 mg/kg/dag. Amifampridin hadde ingen negativ innvirkning på fertiliteten til hann- eller hunnrotter ved doser opp til 75 mg/kg/dag, og ingen virkning på postnatal utvikling eller fertilitet ble observert hos avkommet til de behandlede dyrene. I en perinatal/postnatal reproduksjonsstudie hos drektige rotter som ble behandlet med amifampridin, ble det observert en doserelatert økning i prosentandelen av mødre med dødfødt avkom (16,7 % – 20 %) ved 22,5 mg/kg/dag og 75 mg/kg/dag (1,1 og 2,7 ganger dosen på 80 mg per dag hos mennesker basert på C_{max}). I en lignende studie med drektige kaniner ble det derimot ikke sett noen virkning på embryo-føtal levedyktighet ved evaluering rett før fødsel ved doser på opptil 57 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Silika, kolloidal
Kalsiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-PVC/PVDC-blistere eller endoseblistere

Pakningsstørrelse med endoseblistere à 100x1 tabletter.

Pakningsstørrelse med blistere à 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15042

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. april 2024

10. OPPDATERINGSDATO

10.04.2024