

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FIRDAPSE 10 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene amifampridina fosfato equivalente a 10 mg di amifampridina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, rotonde, piatte da un lato, con una linea divisoria sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto il controllo di un medico con esperienza nel trattamento della malattia.

#### Posologia

FIRDAPSE deve essere somministrato in dosi separate, tre o quattro volte al giorno. La dose iniziale raccomandata è di 15 mg di amifampridina al giorno, e può essere aumentata di 5 mg alla volta ogni 4 o 5 giorni, fino a un massimo di 60 mg al giorno. La dose singola non deve mai superare i 20 mg.

Le compresse devono essere assunte insieme al cibo. Consultare il paragrafo 5.2 per ulteriori informazioni sulla biodisponibilità di amifampridina dopo l'assunzione di cibo e in condizioni di digiuno.

Se il trattamento è interrotto, i pazienti possono manifestare alcuni dei sintomi della LEMS.

#### *Compromissione renale o epatica*

FIRDAPSE deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale o epatica. Nei pazienti che presentano una compromissione della funzione renale o epatica, moderata o severa, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg di amifampridina (mezza compressa), una volta al giorno. Per i pazienti con lieve compromissione della funzione renale o epatica, si raccomanda una dose iniziale di 10 mg di amifampridina al giorno (5 mg due volte al giorno). Per tali pazienti si raccomanda un aumento graduale, più lento, della dose, rispetto a quelli senza compromissione renale o epatica, con dosi che si devono aumentare di 5 mg per volta ogni 7 giorni. Se si verificano reazioni avverse, è necessario interrompere l'aumento graduale della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni, la sicurezza e l'efficacia di FIRDAPSE non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Solo per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epilessia
- Asma non controllata
- Uso concomitante con sultopride (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante con medicinali a ristretto indice terapeutico (vedere paragrafo 4.5)
- Uso concomitante con medicinali di cui sia noto il potenziale di causare prolungamento dell'intervallo QTc
- Sindrome congenita del QT (vedere paragrafo 4.4)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Compromissione renale ed epatica

La farmacocinetica di amifampridina è stata valutata in uno studio di fase I, con dose singola, condotto in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione epatica. A causa del rischio di un significativo aumento dell'esposizione al medicinale, i pazienti con compromissione renale o epatica devono essere sottoposti ad un attento controllo. Per i pazienti con compromissione renale o epatica, l'aumento graduale della dose di amifampridina deve essere più lento rispetto ai pazienti la cui funzione renale ed epatica è normale. Se si manifestano reazioni avverse, è necessario interrompere l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### Crisi convulsive

L'esposizione ad amifampridina si associa a un aumento del rischio di crisi convulsive. Il rischio di crisi è dose-dipendente ed è maggiore nei pazienti che presentano fattori di rischio che abbassano la soglia della crisi convulsiva; in ciò è compreso anche l'uso in associazione con altri medicinali di cui è noto l'effetto di abbassamento della soglia della crisi convulsiva (vedere paragrafo 4.5). In caso di crisi convulsiva, il trattamento deve essere interrotto.

#### Rischio di carcinogenicità

In uno studio di carcinogenicità alimentare della durata di 2 anni, in ratti trattati con amifampridina, sono stati osservati Schwannomi benigni e maligni (vedere paragrafo 5.3). L'amifampridina non è risultata genotossica in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*. In questo momento, la correlazione tra l'uso di amifampridina e lo sviluppo di tumori nell'uomo, non è nota.

La maggior parte degli Schwannomi è benigna e asintomatica. Possono presentarsi in molte posizioni, pertanto la presentazione clinica può essere varia. Per i pazienti che presentano sintomi quali una massa dolorosa alla palpazione o sintomi simili a neuropatia da compressione, deve essere considerata una diagnosi di Schwannoma. Gli Schwannomi generalmente presentano una crescita lenta e possono essere presenti per mesi o anni senza produrre sintomi. Per ogni paziente che sviluppa uno Schwannoma, il beneficio di continuare il trattamento con amifampridina deve essere riesaminato.

L'amifampridina deve essere usata con cautela nei pazienti con un aumentato rischio di Schwannomi, come, ad esempio, pazienti con storia clinica precedente di tali tumori, neurofibromatosi di tipo 2 o schwannomatosi.

### Effetti cardiaci

Il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico (ECG) sono indicati all'inizio del trattamento e, in seguito, con cadenza annuale. In caso di segni e sintomi indicativi di aritmie cardiache, l'ECG deve essere effettuato immediatamente.

### Patologie concomitanti

I pazienti devono essere istruiti ad informare i medici circa l'assunzione del medicinale; può infatti rendersi necessario un attento monitoraggio di una patologia concomitante (in particolare l'asma).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Interazioni farmacocinetiche

#### *Medicinali eliminati attraverso metabolismo o secrezione attiva*

Non vi sono dati circa gli effetti di amifampridina sul metabolismo o sulla secrezione attiva di altri medicinali. Occorre quindi seguire con attenzione particolare i pazienti sottoposti a un trattamento concomitante con medicinali eliminati attraverso metabolismo o secrezione attiva. Se possibile, è consigliato il monitoraggio. Se necessario, si dovrà adeguare la dose del medicinale somministrato contemporaneamente. È controindicato l'uso concomitante di medicinali con stretto indice terapeutico (vedere paragrafo 4.3).

#### *Sostanze che sono potenti inibitori degli enzimi che metabolizzano i medicinali (vedere paragrafo 5.2)*

Sembra improbabile che i potenti inibitori dell'enzima P450 (CYP450) come, per esempio, cimetidina, ketoconazolo, possano inibire il metabolismo di amifampridina da parte degli enzimi N-acetiltransferasi (NAT) umani, provocando un aumento dell'esposizione ad amifampridina. I risultati dello studio *in vitro* sull'inibizione del CYP450 indicano che è improbabile che l'amifampridina abbia un ruolo nelle interazioni cliniche farmaco-farmaco su base metabolica, correlate all'inibizione del metabolismo tramite CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 dei medicinali somministrati in concomitanza. Malgrado ciò, quando si inizia il trattamento con un potente inibitore di enzimi o un inibitore del trasporto renale, i pazienti devono essere attentamente monitorati circa il manifestarsi di reazioni avverse. Se il trattamento con un potente inibitore viene interrotto, si devono monitorare i pazienti per verificare l'efficacia, poiché potrebbe rendersi necessario un aumento di amifampridina.

#### *Sostanze che sono potenti induttori di enzimi che metabolizzano i medicinali (vedere paragrafo 5.2)*

I risultati di studi *in vitro* suggeriscono che vi è un basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco dovute all'induzione degli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 da parte di amifampridina.

### Interazioni farmacodinamiche

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche di amifampridina, è controindicato l'uso concomitante con sultopride o altri medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio, disopiramide, cisapride, domperidone, rifampicina e ketoconazolo), poiché tali associazioni possono aumentare il rischio di tachicardia ventricolare, e in particolare della torsione di punta (vedere paragrafi 4.3 e 5.1).

### Associazioni che richiedono precauzioni di impiego

#### *Medicinali di cui è noto l'effetto di abbassamento della soglia della crisi convulsiva*

L'uso concomitante di amifampridina e di sostanze di cui sia noto l'effetto di abbassamento della soglia epilettica, può aumentare il rischio di crisi convulsive. La decisione di somministrare sostanze

pro-convulsivanti o tali da abbassare la soglia della crisi convulsiva deve essere valutata con estrema attenzione, data la gravità dei rischi associati. Tali sostanze comprendono gran parte degli antidepressivi (antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), neurolettici (fenotiazine e butirrofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Associazioni da valutare

##### *Medicinali con effetti atropinici*

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali con effetti atropinici, che può ridurre l'effetto di entrambi i principi attivi. I medicinali con effetti atropinici includono antidepressivi triciclici, gran parte degli antistaminici atropinici H1, anticolinergici, medicinali anti-Parkinson, antispasmodici atropinici, disopiramide, neurolettici fenotiazinici e clozapina.

##### *Medicinali con effetti colinergici*

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali con effetti colinergici (per esempio, inibitori diretti e indiretti della colinesterasi), perché può aumentare l'effetto di entrambi i principi attivi.

##### *Medicinali miorilassanti ad azione non depolarizzante*

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali miorilassanti ad azione non depolarizzante (per esempio, mivacurio e pipercurio) che può ridurre l'effetto di entrambi i principi attivi.

##### *Medicinali miorilassanti ad azione depolarizzante*

Deve essere valutato l'uso concomitante di amifampridina e di medicinali miorilassanti ad azione depolarizzante (per esempio, sussametonio) perché può ridurre l'effetto di entrambi i principi attivi.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

FIRDAPSE non deve essere usato durante la gravidanza. Durante il trattamento con FIRDAPSE, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci. Non sono disponibili dati clinici adeguati relativi all'esposizione ad amifampridina durante la gravidanza. Nel coniglio, amifampridina non ha mostrato alcun effetto sulla sopravvivenza e sullo sviluppo embrio-fetale; tuttavia, nel ratto, è stato osservato un aumento del numero di madri che partoriscono una prole nata morta (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento

Non è noto se l'amifampridina sia escreta nel latte materno umano. Negli animali, i dati riproduttivi disponibili hanno rivelato la presenza di amifampridina nel latte di madri in fase di allattamento. La valutazione di animali neonati allattati con latte materno, in caso di esposizione ad amifampridina attraverso il latte materno, non ha fornito alcuna indicazione di reazioni avverse. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con FIRDAPSE, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Sono disponibili dati non clinici di sicurezza in relazione agli effetti di amifampridina sulla funzione riproduttiva. In studi non clinici con amifampridina, non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa di reazioni avverse come sonnolenza, capogiri, crisi convulsive e visione annebbiata, amifampridina può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono le parestesie (tra cui le parestesie periferiche e peribuccali) e le patologie gastrointestinali (tra cui epigastralgia, diarrea, nausea e dolori addominali). Intensità e incidenza di gran parte delle reazioni avverse sono dose-dipendenti.

Nella sottostante Tabella 1 sono elencate le reazioni avverse segnalate con amifampridina.

##### Tabella delle reazioni avverse.

Le frequenze sono definite: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun raggruppamento di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di severità decrescente.

Le frequenze sono state stimate sulla base di uno studio clinico, in volontari sani, per valutare gli effetti di amifampridina sulla ripolarizzazione cardiaca, a una dose singola di 30 mg o 60 mg.

**Tabella 1: Reazioni avverse segnalate con FIRDAPSE**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito da MedDRA	Frequenza
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno, ansia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni, corea, mioclonia, sonnolenza, debolezza, stanchezza, cefalea	Non nota
	capogiro <sup>1</sup> , ipoestesia <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup>	Molto comune
Patologie dell'occhio	Visione annebbiata	Non nota
Patologie cardiache	Disturbi del ritmo cardiaco, palpitazioni	Non nota
Patologie vascolari	Sindrome di Raynaud	Non nota
	Estremità fredde <sup>1</sup>	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipersecrezione bronchiale, attacchi asmatici in pazienti asmatici o pazienti con un'anamnesi di asma, tosse	Non nota
Patologie gastrointestinali	Ipoestesia orale <sup>1</sup> , parestesia orale <sup>1</sup> , parestesie periferiche e peribuccali, nausea <sup>1</sup>	Molto comune
	Dolore addominale	Comune
	Diarrea, epigastralgia	Non nota
Patologie epatobiliari	Livelli elevati di enzimi epatici (transaminasi)	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi <sup>1</sup> , sudore freddo <sup>1</sup>	Molto comune

<sup>1</sup>Reazioni avverse riferite in uno studio clinico per valutare gli effetti di amifampridina sulla ripolarizzazione cardiaca a una dose singola di 30 mg o 60 mg in volontari sani.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza relativa al sovradosaggio è limitata. Il sovradosaggio acuto si manifesta con vomito e dolore addominale. In caso di sovradosaggio, il paziente deve interrompere il trattamento. Non sono noti antidoti specifici. Una terapia di supporto deve essere somministrata secondo le indicazioni cliniche, che comprendono anche un attento controllo dei segni vitali.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX05.

#### Meccanismo d'azione

L'amifampridina blocca i canali del potassio voltaggio-dipendenti, e in tal modo prolunga la depolarizzazione della membrana cellulare presinaptica. Il prolungamento del potenziale d'azione aumenta il trasporto del calcio nelle terminazioni nervose. Il conseguente incremento delle concentrazioni di calcio intracellulare agevola l'esocitosi delle vescicole contenenti acetilcolina, e questo, a sua volta, favorisce la trasmissione neuromuscolare.

Tutto questo migliora la forza muscolare e l'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto (CMAP) a riposo, di una differenza media ponderata complessiva di 1,69 mV (95% CI da 0,60 a 2,77).

#### Effetti farmacodinamici

Il profilo farmacodinamico di amifampridina è stato studiato nell'ambito di un intervallo di dosi. Uno studio prospettico randomizzato, controllato verso placebo, condotto su 26 pazienti affetti da sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS), ha evidenziato l'efficacia clinica di amifampridina, alla dose standard massima raccomandata di 60 mg al giorno (Sanders *et al* 2000). Due studi ulteriori per un totale di 57 pazienti affetti da LEMS, hanno riportato dati relativi a dosi più elevate di amifampridina. McEvoy *et al* 1989, riporta i dati di uno studio a breve termine, su 12 pazienti affetti da LEMS, il quale ha dimostrato che la somministrazione di amifampridina a dosi fino a 100 mg al giorno, per un periodo di tre giorni, è risultata efficace per il trattamento dei sintomi autonomici e motori della LEMS. Sanders *et al* 1998, presenta dati sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con amifampridina a dosi fino a 100 mg al giorno, per 45 pazienti affetti da LEMS, sottoposti al trattamento per un periodo medio di 31 mesi. Pertanto, in circostanze eccezionali, dosi più elevate, fino a un massimo di 80 mg al giorno, possono avere effetti positivi se somministrate con un adeguato controllo di sicurezza. Si raccomanda di effettuare la titolazione della dose da 60 a 80 mg al giorno, con aumenti di 5 mg ogni 7 giorni. La titolazione con gli aumenti di dose deve essere interrotta se si manifestano reazioni avverse o anomalie nell'ECG.

In volontari sani, è stato utilizzato l'effetto di una dose singola da 30 mg o 60 mg di amifampridina fosfato per valutare la relazione farmacocinetica-QTc della concentrazione di amifampridina sull'esposizione alla ripolarizzazione cardiaca. Questa valutazione è stata condotta in uno studio di Fase 1, *crossover*, in doppio cieco, randomizzato, condotto in uomini e donne sani che sono acetilatori lenti (n=52), per definire gli effetti di amifampridina fosfato sull'ECG a tali dosi, comparato con placebo e moxifloxacin (un controllo positivo). Come da misurazioni del ritmo cardiaco e della durata degli intervalli di PR e QRS, non si sono verificati effetti di amifampridina fosfato su ritmo

cardiaco, conduzione atrioventricolare o depolarizzazione cardiaca. In seguito alla somministrazione di amifampridina fosfato, nessun soggetto ha sviluppato nuovi rilevanti cambiamenti morfologici all'ECG. Come da misurazioni effettuate usando l'intervallo QTc, non è stato osservato alcun effetto di amifampridina fosfato sulla ripolarizzazione cardiaca.

#### Efficacia clinica e sicurezza

In pazienti adulti con LEMS, di età pari o superiore a 18 anni (n=26), è stato condotto uno studio clinico con sospensione, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, per valutare l'efficacia e la sicurezza di amifampridina fosfato. Prima della randomizzazione i pazienti sono stati mantenuti per almeno 7 giorni con una dose stabile di amifampridina fosfato somministrata regolarmente. In questo studio di quattro giorni i pazienti durante il Giorno 0 sono stati randomizzati (1:1) con amifampridina fosfato (alla dose ottimale per il paziente) o con placebo. Il Giorno 0 sono state ottenute le valutazioni basali. Gli endpoint primari sono stati la modifica del punteggio di riferimento (Change from baseline – CFB –) per i punteggi di Impressione Globale del Paziente (Patient Global Impression – SGI –) e di Miastenia Gravis Quantitativa (Quantitative Myasthenia Gravis – QMG –) registrati al Giorno 4. Un endpoint secondario di efficacia è stato la modifica dal punteggio di riferimento al punteggio CGI-I registrato al Giorno 4, che è stato determinato dai medici. Ai pazienti è stato permesso di utilizzare dosi stabili di inibitori periferici della colinesterasi o corticosteroidi. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che si erano di recente sottoposti a terapie immunomodulanti (per esempio, azatioprina, micofenolato, ciclosporina), o a plasmateresi o che di recente avevano fatto uso di rituximab o di immunoglobulina G per via endovenosa. I pazienti avevano un'età media pari a 55,5 anni (intervallo: 31-75 anni), il 62% era di sesso femminile e il 38% di sesso maschile.

In seguito al periodo di interruzione di 4 giorni, i pazienti trattati con amifampridina fosfato hanno mantenuto la forza muscolare, comparati con i pazienti trattati con placebo che hanno mostrato un peggioramento della forza muscolare. La differenza media, in termini di modifiche di QMG totale e SGI, rispetto al punteggio di riferimento, osservata tra i trattamenti è stata pari rispettivamente a -6,54 (95% CI: -9,78, -3,29; p=0,0004) e 2,95 (95% CI: 1,53, 4,38; p=0,0003), con entrambi i valori statisticamente favorevoli aell'amifampridina fosfato. Inoltre, come determinato dai medici, i punteggi CGI-I al Giorno 4 hanno mostrato un significativo miglioramento nei pazienti che hanno continuato con amifampridina fosfato, rispetto al placebo (p=0,0020).

#### *Sintesi dei cambiamenti negli endpoint primari e secondari di efficacia dai valori di riferimento*

Valutazione	Amifampridina (n=13)	Placebo (n=13)
<b>Punteggi QMG<sup>a</sup></b>		
Media LS <sup>d</sup>	0,00	6,54
Differenza tra medie LS (95% CI)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Valore p <sup>d</sup>	0,0004	
<b>Punteggi SGI<sup>b</sup></b>		
Media LS <sup>d</sup>	-0,64	-3,59
Differenza tra medie LS (95% CI)	2,95 (1,53, 4,38)	
Valore p <sup>d</sup>	0,0003	
<b>Punteggi SGI<sup>c</sup></b>		
Media (SD)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Valore p <sup>e</sup>	0,0020	

<sup>a</sup> Intervallo del punteggio QMG totale 0 - 39, 13 elementi, 0-3 punti a ogni test. Più punti = peggiori i sintomi.

<sup>b</sup> SGI è una scala formata da 7 punti che valuta l'impressione globale sugli effetti del trattamento oggetto dello studio (da 1=terribile a 7=entusiasta).

<sup>c</sup> CGI-I è una scala formata da 7 punti basata sui cambiamenti di sintomi, comportamento e abilità funzionali (da 1=migliorati molto a 7=peggiorati molto).

<sup>d</sup> Il CFB per il punteggio QMG totale è stato creato come la risposta con effetti fissi per il trattamento e per il QMG alla valutazione di riferimento.

<sup>e</sup> Valore p basato sul test Wilcoxon rank sum per le differenze di trattamento.



Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Nell’uomo, l’amifampridina somministrata per via orale viene assorbita rapidamente, e il picco plasmatico della concentrazione viene raggiunto dopo 0,6 – 1,3 ore (valori medi).

Nell’uomo, il tasso e l’entità dell’assorbimento di amifampridina sono influenzati dal cibo (vedere Tabella 2). Quando l’amifampridina fosfato è stata somministrata insieme al cibo, è stata osservata una diminuzione di  $C_{max}$  e AUC, e un aumento del tempo per il raggiungimento delle massime concentrazioni plasmatiche, rispetto alla somministrazione in assenza di cibo. In presenza di cibo, è stato osservato un aumento di 2 volte del tempo di raggiungimento della  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Analogamente, i valori di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-\infty}$  sono risultati più alti a digiuno che a stomaco pieno. Complessivamente, sulla base di rapporti di medie geometriche (stomaco pieno rispetto a stomaco vuoto), il cibo ha rallentato e ridotto l’assorbimento di amifampridina, con una riduzione media dell’esposizione, valutata in base alla  $C_{max}$ , del 44% circa e una riduzione dell’esposizione, valutata in base alla AUC, del 20% circa.

Le evidenti differenze nell’emivita di eliminazione plasmatica sono risultate da 3 a 4 volte superiori fra i soggetti nello studio sugli effetti del cibo. Sulla base della rilevazione di amifampridina non metabolizzato e del principale metabolita, amifampridina 3-N-acetilata, rilevati nelle urine, la biodisponibilità è di circa il 93 – 100%.

**Tabella 2: Parametri farmacocinetici relativi ad amifampridina dopo la somministrazione, a digiuno o dopo il consumo di cibo, di una singola dose orale di amifampridina fosfato**

<b>Amifampridina 20 mg</b>	<b><math>C_{max}</math> (ng/ml) media (DS), intervallo</b>	<b><math>AUC_{0-\infty}</math> (ng·h/ml) media (DS), intervallo</b>	<b><math>T_{max}</math> (h) media (DS), intervallo</b>	<b><math>t_{1/2}</math> (h) media (DS), intervallo</b>
A digiuno (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
Dopo il consumo di cibo* (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

\* Consumo di un pasto standard ad alto tenore di grassi

In uno studio condotto su volontari sani, l’esposizione sistemica di amifampridina è stata particolarmente influenzata dall’attività metabolica globale di acetilazione degli enzimi NAT e del genotipo NAT2. I geni NAT sono altamente polimorfi e determinano fenotipi con una velocità variabile dell’attività di acetilazione, che oscilla tra lenta e veloce. Nello studio condotto su volontari sani, sono stati definiti acetilatori veloci quelli con un tasso di metaboliti della caffeina > 0,3 e acetilatori lenti quelli con un tasso di metaboliti della caffeina < 0,2. Negli acetilatori lenti l’esposizione ad amifampridina è stata significativamente maggiore rispetto agli acetilatori veloci. Tra acetilatori veloci e lenti, e a tutti i livelli di dose, sono state osservate differenze statisticamente significative nei parametri farmacocinetici di amifampridina  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  e clearance apparente. In questo studio, gli acetilatori lenti hanno manifestato più reazioni avverse rispetto agli acetilatori

veloci. In questo studio, il profilo di sicurezza è compatibile con le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con amifampridina.

**Tabella 3: parametri farmacocinetici medi di amifampridina, in soggetti sani, dopo singole dosi orali (5-30 mg), in fenotipi acetilatori lenti e veloci**

Dose di amifampridina (mg)	5		10		20		30	
	Soggetti (n)	6	6	6	6	6	6	6
Fenotipo dell'acetilatore	6	6	6	6	6	6	6	6
<b>Parametri PK medi di amifampridina</b>								
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6
T <sub>max</sub> (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29
t <sub>1/2</sub> (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

Il tasso medio di acetilazione della caffeina in questi 12 soggetti esposti a quattro dosi crescenti sono stati 0,408 e 0,172, rispettivamente, per gli acetilatori veloci e gli acetilatori lenti.

#### Distribuzione

La distribuzione di amifampridina è stata studiata nel ratto. Dopo somministrazione orale di amifampridina radiomarcata [<sup>14</sup>C], il materiale radioattivo è stato rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e si è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Le concentrazioni nei tessuti sono in genere simili o maggiori a quelle nel plasma, e massime negli organi escretori (fegato, reni e tratto gastrointestinale) ed in alcuni tessuti ghiandolari (ghiandole lacrimali, salivari, mucose, ipofisi e tiroide).

#### Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* e *in vivo* sull'uomo indicano che l'amifampridina è metabolizzata in un unico metabolita principale, l'amifampridina 3-N-acetilata.

#### Eliminazione

Nell'uomo, entro 24 ore dalla somministrazione, dal 93,2% al 100% di amifampridina viene escreta nelle urine come amifampridina (19%) e come metabolita amifampridina 3-N-acetilata (dal 74,0% all'81,7%). L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 2,5 ore per amifampridina e di 4 ore per il metabolita amifampridina 3-N-acetilata.

La clearance complessiva di amifampridina è dovuta principalmente al metabolismo mediante N-acetilazione e il fenotipo acetilatore ha un effetto maggiore sul metabolismo e l'eliminazione individuali di amifampridina, rispetto all'eliminazione stabilita sulla base della funzione renale (vedere tabella 4).

#### Compromissione renale

In linea generale, l'esposizione ad amifampridina è stata più elevata nei soggetti con una compromissione renale, rispetto ai soggetti con una funzione renale nella norma; l'effetto del fenotipo di NAT2 ha però avuto un effetto maggiore sull'esposizione individuale ad amifampridina, rispetto alla condizione della funzione renale (vedere tabella 4). L'esposizione ad amifampridina, valutata in base alla AUC<sub>0-∞</sub>, è stata fino a 2 volte superiore negli acetilatori lenti e fino a 3 volte superiore negli acetilatori veloci con severa compromissione renale, rispetto ai soggetti con funzione renale nella

norma. L'esposizione valutata sulla base della  $C_{max}$  è stata marginalmente influenzata dalla compromissione renale, a prescindere dallo stato dell'acetilazione.

Al contrario, i livelli di esposizione al metabolita 3-N-acetile hanno risentito in misura maggiore della compromissione renale, rispetto ai parametri relativi ad amifampridina. L'esposizione al metabolita 3-N-acetile, valutata sulla base della  $AUC_{0-\infty}$ , è stata fino a 6,8 volte superiore negli acetilatori lenti e fino a 4 volte superiore negli acetilatori veloci con severa compromissione renale, rispetto ai soggetti con funzione renale nella norma. L'esposizione valutata sulla base della  $C_{max}$ , è stata solo marginalmente influenzata dalla compromissione renale, a prescindere dallo stato dell'acetilazione. Sebbene il metabolita sia inattivo per i canali del potassio, le potenziali ripercussioni dell'accumulo nei tessuti non bersaglio non sono note.

**Tabella 4: Parametri di PK medi di amifampridina, in soggetti con funzione renale normale e compromessa, dopo la somministrazione di una singola dose orale (10 mg), in fenotipi acetilatori lenti e veloci**

Condizione della funzione renale	Normale		Lieve compromissione		Moderata compromissione		Severa compromissione	
	Soggetti (n)	4	4	4	4	4	4	4
Fenotipo di NAT2	Veloce	Lento	Veloce	Lento	Veloce	Lento	Veloce	Lento
Parametri farmacocinetici (PK) medi di amifampridina								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·ora/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
$T_{max}$ (ore)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (ore)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Parametri farmacocinetici (PK) medi di 3-N-acetil amifampridina								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·ora/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
$C_{max}$ (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
$T_{max}$ (ore)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (ore)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica, non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di amifampridina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica:

Per i pazienti pediatrici, non esistono dati sulla farmacocinetica di amifampridina (vedere paragrafo 4.2).

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di amifampridina non è stato studiato.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi farmacologici di sicurezza sui topi, non si sono osservati effetti sull'apparato respiratorio fino a 10 mg/kg, o sul sistema nervoso centrale fino a 40 mg/kg.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute su topi e cani, si sono osservati effetti sul sistema nervoso centrale e autonomo, un aumento del peso del fegato e dei reni, nonché effetti cardiaci (blocco atrioventricolare di secondo grado). A causa della sensibilità dei modelli animali utilizzati, dagli studi sugli animali non si sono ottenuti margini di sicurezza per l'esposizione nell'uomo.

In uno studio sulla carcinogenicità alimentare nei ratti, della durata di 2 anni, l'amifampridina ha causato piccoli aumenti dose-correlati, ma statisticamente significativi, nell'incidenza di Schwannomi in entrambi i sessi e di carcinomi endometriali nelle femmine. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

L'amifampridina non è risultata genotossica in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*.

Sono stati condotti degli studi sugli animali per la valutazione della tossicità di amifampridina sulla riproduzione e sullo sviluppo nel topo e nel coniglio, con dosi fino a 75 mg/kg/die. In topi trattati con dosi fino a 75 mg/kg/die, amifampridina non ha provocato alcuna reazione avversa sulla fertilità maschile o femminile, e non è stato osservato alcun effetto sullo sviluppo post-natale o sulla fertilità, nella progenie degli animali trattati. In uno studio sulla riproduzione, relativo al periodo perinatale/postnatale, condotto su topi femmine gravide trattate con amifampridina, è stato osservato un incremento dose-correlato della percentuale di madri con prole nata morta (16,7%-20%), con dosi pari a 22,5 mg/kg/die e 75 mg/kg/die (1,1 e 2,7 volte la dose di 80 mg/die nell'uomo, sulla base della  $C_{max}$ ). Tuttavia, in uno studio simile su femmine gravide di coniglio, non vi è stato alcun effetto sulla sopravvivenza embrio-fetale, valutata subito prima della nascita, con dosi fino a 57 mg/kg/die.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Calcio stearato

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati perforati monodose (con copertura termoformata di alluminio-PVC/PVDC) contenenti 10 compresse.

Una scatola contiene 100 compresse, suddivise in 10 strip da 10 compresse ciascuna.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/601/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 Dicembre 2009  
Data del rinnovo più recente: 1 Dicembre 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

EXCELLA GmbH & Co. KG  
Nürnberger Strasse 12  
90537 Feucht  
Germania

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork, P43 R298  
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8 del Regolamento 726/2004/CE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Istituire un registro dei pazienti affetti dalla sindrome di Lambert-Eaton, come previsto dal RMP, includendovi anche misure di efficacia.	Relazioni annuali: come parte del dossier di valutazione annuale

Agenzia Italiana del Farmaco