

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amifampridine Amarox 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat amifampridinefosfaat overeenkomend met 10 mg amifampridine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde, circa 10 mm ronde, biconvexe, afgeschuinde functionele tabletten met breukgleuf en de inscriptie 'A' boven de breukgleuf, '93' eronder aan één zijde van de tablet en glad aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van het myastheen syndroom van Lambert-Eaton (LEMS) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden opgestart onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte.

Dosering

Amifampridine Amarox dient in verdeelde doses te worden gegeven, drie- of viermaal daags. De aanbevolen startdosis is 15 mg amifampridine per dag; deze dosis kan om de 4 tot 5 dagen in stappen van 5 mg worden verhoogd, tot een maximum van 60 mg per dag. Geen enkele enkelvoudige dosis mag hoger zijn dan 20 mg.

De tabletten moeten met voedsel worden ingenomen. Raadpleeg rubriek 5.2 voor nadere informatie over de biologische beschikbaarheid van amifampridine in gevoede en nuchtere toestand.

Bij beëindiging van de behandeling kunnen patiënten enkele van de symptomen van LEMS krijgen.

Nier- of leverfunctiestoornis

Amifampridine Amarox dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een matige of ernstige nier- of leverfunctiestoornis wordt een startdosis van 5 mg amifampridine (halve tablet) eenmaal per dag aanbevolen. Voor patiënten met een lichte nier- of leverfunctiestoornis wordt een startdosis van 10 mg amifampridine (5 mg tweemaal per dag) per dag aanbevolen. Bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis dient de dosis langzamer te worden opgevoerd dan bij patiënten zonder een dergelijke stoornis, namelijk in stappen van 5 mg om de 7 dagen. Indien een bijwerking optreedt, moet met de opwaartse titratie van de dosis worden gestopt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Amifampridine AmaroX bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Epilepsie

Astma die niet goed onder controle is gebracht

Gelijktijdig gebruik met sultopride (zie rubrieken 4.5 en 5.1)

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster (zie rubriek 4.5)

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QTc-verlenging kunnen veroorzaken

Bij patiënten met een aangeboren QT-syndroom (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nier- en leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van amifampridine is beoordeeld in een fase 1-studie met een enkele dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Gezien het risico van een aanzienlijk verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel moeten patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis zorgvuldig worden gemonitord. De amifampridine-dosis dient bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis langzamer te worden opgevoerd dan bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie. De opwaartse titratie dient te worden gestaakt indien een bijwerking optreedt (zie rubriek 4.2).

Aanvallen

Blootstelling aan amifampridine wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op epileptische aanvallen. Het risico op aanvallen is dosisafhankelijk en is hoger bij patiënten met risicofactoren die de epilepsiedrempel verlagen; dit geldt ook voor gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de epilepsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5). In geval van een aanval dient de behandeling te worden gestaakt.

Carcinogeniteitsrisico

Tijdens een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie zijn goedaardige en kwaadaardige schwannomen geconstateerd bij ratten die met amifampridine behandeld werden (zie rubriek 5.3). Amifampridine was niet genotoxisch in een reeks standaard *in vitro*- en *in vivo*-testen. De correlatie tussen het gebruik van amifampridine en de ontwikkeling van tumoren bij mensen is op dit moment onbekend.

De meeste schwannomen zijn goedaardig en asymptomatisch. Ze kunnen op veel plekken aanwezig zijn, waardoor de klinische presentatie variabel kan zijn. Een diagnose van schwannomen dient te worden overwogen voor patiënten met symptomen zoals een massa die pijnlijk is bij palpatie of symptomen die vergelijkbaar zijn met een compressieve neuropathie. Schwannomen groeien meestal langzaam en kunnen maanden tot jaren aanwezig zijn zonder symptomen te veroorzaken. Het voordeel van doorlopende behandeling met amifampridine dient te worden herzien voor elke patiënt met een schwannoom in ontwikkeling.

Amifampridine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico van schwannomen, zoals patiënten met een medische geschiedenis van dergelijke tumoren, neurofibromatose Type 2 of schwannomatose.

Cardiale effecten

Klinische en electrocardiografische (ECG) monitoring is bij aanvang van de behandeling en daarna jaarlijks geïndiceerd. In geval van klachten en symptomen die op cardiale aritmieën wijzen, dient onmiddellijk een ECG te worden gemaakt.

Gelijktijdig optredende ziekten

De patiënten dient te worden verteld dat zij elke arts die zij consulteren, moeten informeren dat zij dit geneesmiddel gebruiken, omdat strikte monitoring van een gelijktijdig optredende ziekte, met name astma, nodig kan zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Geneesmiddelen die door middel van metabolisme of actieve secretie worden geëlimineerd

Er zijn geen gegevens over de effecten van amifampridine op het metabolisme of de actieve secretie van andere geneesmiddelen. Daarom dient extra voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die door middel van metabolisme of actieve secretie worden geëlimineerd. Geadviseerd wordt om de patiënt indien mogelijk te monitoren. De dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel dient indien nodig te worden aangepast. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Stoffen die sterke remmers zijn van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (zie rubriek 5.2)

Het is niet waarschijnlijk dat sterke cytochroom P450 (CYP450) enzymremmers, zoals cimetidine en ketoconazol, het metabolisme van amifampridine remmen door humane N-acetyltransferase- (NAT-) enzymen, waardoor een grotere blootstelling aan amifampridine optreedt. De resultaten van het in vitro CYP450-inhibitie-onderzoek duiden erop dat het onwaarschijnlijk is dat amifampridine een rol speelt in op het metabolisme gebaseerde klinische interacties tussen geneesmiddelen met betrekking tot het remmen van het metabolisme van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4 van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Desondanks moeten patiënten nauwgezet op bijwerkingen worden gemonitord wanneer ze met een behandeling met een sterke enzymremmer of een renale transporteiwitremmer beginnen. Indien een behandeling met een sterke remmer wordt gestaakt, dienen patiënten op werkzaamheid te worden gemonitord, omdat een verhoging van de dosis amifampridine nodig kan zijn.

Stoffen die sterke inductoren zijn van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (zie rubriek 5.2)

De resultaten van in vitro onderzoek duiden erop dat er een laag potentieel is voor geneesmiddelinteracties als gevolg van enzyminductie van CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4-enzymen door amifampridine.

Farmacodynamische interacties

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen van amifampridine is het gelijktijdig gebruik met sultopride of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een verlenging van het QT-interval veroorzaken (bijv. disopyramide, cisapride, domperidon, rifampicine en ketoconazol) gecontra-indiceerd, omdat deze combinatie tot een grotere kans op ventriculaire tachycardie kan leiden, met name torsade de pointes (zie rubrieken 4.3 en 5.1).

Combinaties die voorzichtigheid vereisen bij het gebruik

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de epileptische drempel verlagen

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en middelen waarvan bekend is dat ze de epileptische drempel verlagen kan leiden tot een grotere kans op aanvallen. De beslissing om gelijktijdig proconvulsieve of epilepsiedrempelverlagende middelen toe te dienen dient zorgvuldig te worden afgewogen in het licht van de ernst van de risico's die ermee gepaard gaan. Tot deze middelen behoren de meeste antidepressiva (tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers), neuroleptica (fenothiazinen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Combinaties die aandacht behoeven

Geneesmiddelen met atropine-effecten

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met atropine-effecten kunnen de werking van beide werkzame stoffen verminderen; hier dient rekening mee te worden gehouden.

Geneesmiddelen met atropine-effecten zijn tricyclische antidepressiva, de meeste H1-atropine-antihistaminica, anticholinergica, antiparkinsonmiddelen, atropine-antispasmodica, disopyramide, fenothiazineneuroleptica en clozapine.

Geneesmiddelen met cholinerge effecten

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met cholinerge effecten (bijv. directe of indirecte cholinesteraseremmers) kunnen tot een verhoogde werking van beide producten leiden; hier dient rekening mee te worden gehouden.

Niet-depolariserende spierrelaxantia

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met niet-depolariserende spierrelaxatie-effecten (bijv. mivacurium, pipercurium) kan tot een verminderde werking van beide producten leiden; hier dient rekening mee te worden gehouden.

Depolariserende spierrelaxantia

Gelijktijdig gebruik van amifampridine en geneesmiddelen met depolariserende spierrelaxatie-effecten (bijv. suxamethonium) kan tot een verminderde werking van beide producten leiden; hier dient rekening mee te worden gehouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amifampridine AmaroX mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Amifampridine AmaroX. Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van amifampridine bij zwangere vrouwen. Amifampridine bleek geen effect te hebben op de embryofetale levensvatbaarheid en ontwikkeling bij konijnen; bij ratten werd echter een toename van het aantal moeders met doodgeboren nakomelingen waargenomen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of amifampridine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare reproductiegegevens bij dieren bleek de aanwezigheid van amifampridine in de moedermelk. Bij pasgeboren dieren die werden blootgesteld aan amifampridine via de moedermelk werden geen bijwerkingen gevonden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Amifampridine AmaroX moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Over het effect van amifampridine op de reproductiefunctie zijn niet-klinische veiligheidsgegevens beschikbaar. In niet-klinische studies werd geen beïnvloeding van de vruchtbaarheid door amifampridine waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Wegens bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid, epileptische aanvallen en wazig zicht kan amifampridine echter een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst worden gemeld, zijn paresthesieën (zoals perifere en peribuccale paresthesieën) en gastro-intestinale stoornissen (zoals epigastrische pijn, diarree, misselijkheid en buikpijn). De heftigheid en incidentie van de meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk.

Onderstaande tabel 1 geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn gemeld met amifampridine.

Bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequenties zijn berekend op basis van een klinisch onderzoek voor de evaluatie van de effecten van amifampridine op hartrepolarisatie bij een enkelvoudige dosis van 30 mg of 60 mg bij gezonde vrijwilligers.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met amifampridine

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm volgens MedDRA	Frequentie
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen, angst	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Convulsies, chorea, myoklonie, slaperigheid, zwakheid, vermoeidheid, hoofdpijn	Niet bekend
	Duizeligheid ¹ , hypesthesie ¹ , paresthesie ¹	Zeer vaak
Oogaandoeningen	Wazig zien	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartritmostoornissen, palpitaties	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Syndroom van Raynaud	Niet bekend
	Koude extremiteiten	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchiale hypersecretie, astma-aanval bij astmapatiënten of patiënten met een geschiedenis van astma, hoesten	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Orale hypesthesie ¹ , orale paresthesie ¹ , perifere en peribuccale paresthesie, misselijkheid ¹	Zeer vaak
	Abdominale pijn	Vaak
	Diarree, pijn in de bovenbuik	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverwaarden (transaminasen)	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose ¹ , koud zweet ¹	Zeer vaak

¹ Bijwerkingen die werden gemeld in een klinisch onderzoek voor de evaluatie van de effecten van amifampridine op hartrepolarisatie bij een enkelvoudige dosis van 30 mg of 60 mg bij gezonde vrijwilligers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. De manifestaties van acute overdosering bestaan uit braken en buikpijn. In geval van overdosering dient de patiënt met de behandeling te stoppen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Er dient ondersteunende zorg te worden gegeven zoals klinisch is geïndiceerd, inclusief nauwgezette bewaking van de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen die op het zenuwstelsel ingrijpen, ATC-code: N07XX05.

Werkingsmechanisme

Amifampridine blokkeert voltageafhankelijke kaliumkanalen, waardoor de presynaptische depolarisatie van het celmembraan wordt verlengd. Door de verlenging van de actiepotential wordt het transport van calcium naar het zenuwuiteinde bevorderd. De hieruit voortkomende verhoging van de intracellulaire calciumconcentratie vergemakkelijkt de exocytose van acetylcholinehoudende blaasjes, wat leidt tot verbetering van de neuromusculaire transmissie.

Amifampridine verbetert de spierkracht en de samengestelde spieractiepotential (CMAP)-amplitude in rust, met een algeheel gewogen gemiddeld verschil van 1,69 mV (95%-BI: 0,60 tot 2,77).

Farmacodynamische effecten

Het farmacodynamisch profiel van amifampridine is in een reeks van doses onderzocht. In een prospectieve, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bij 26 patiënten met het myastheen syndroom van Lambert-Eaton (LEMS) werd klinische werkzaamheid voor amifampridine gerapporteerd in de standaard aanbevolen maximumdosis van 60 mg/dag (Sanders *et al.* 2000). In twee andere studies bij in totaal 57 patiënten met LEMS werden gegevens gerapporteerd van hogere doses amifampridine. McEvoy *et al.* 1989 rapporteerden gegevens van een kortdurende studie bij 12 patiënten met LEMS. Deze gegevens toonden aan dat toediening van amifampridine in doses tot 100 mg/dag gedurende 3 dagen werkzaam was voor de behandeling van de autonome en motorische symptomen van LEMS. Sanders *et al.* 1998 presenteerden gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van amifampridinebehandeling in doses tot 100 mg/dag bij 45 patiënten met LEMS, die gemiddeld 31 maanden waren behandeld. Om deze reden kunnen in uitzonderlijke gevallen hogere doses tot maximaal 80 mg/dag van nut zijn, indien ze met de juiste veiligheidsbewaking worden gegeven. Aanbevolen wordt om de dosis van 60 mg/dag naar 80 mg/dag langzaam op te voeren in stappen van 5 mg om de 7 dagen. Met de opwaartse titratie dient te worden gestopt indien een bijwerking of ECG-afwijking wordt waargenomen.

Het effect van een enkelvoudige dosis van 30 mg of 60 mg amifampridinefosfaat werd gebruikt voor de evaluatie van de farmacokinetische-QTc-relatie van de concentratie van amifampridine op blootstelling aan hartrepolarisatie bij gezonde vrijwilligers. Deze evaluatie werd uitgevoerd in een fase 1, dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over onderzoek om de effecten van amifampridinefosfaat op het ECG bij deze doseringen te vergelijken met placebo en moxifloxacin (een positieve controle) bij gezonde mannen en vrouwen die langzame acetylerders zijn (n=52). Er was geen effect van amifampridinefosfaat op de hartslag, atrioventriculaire geleiding of cardiale depolarisatie zoals gemeten door de hartslag en de duur van de PR- en QRS-intervallen. Geen van de proefpersonen ontwikkelde nieuwe klinisch relevante morfologische veranderingen in het ECG na het toedienen van amifampridinefosfaat. Er werd geen effect van amifampridinefosfaat op de hartrepolarisatie waargenomen zoals beoordeeld met behulp van het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde *withdrawal* studie naar de werkzaamheid en veiligheid van amifampridinefosfaat bij patiënten met LEMS werd uitgevoerd bij volwassen patiënten van 18 jaar of ouder (n=26). De patiënten werden ten minste 7 dagen vóór randomisatie op een stabiele dosis en frequentie van amifampridinefosfaat gehouden. In dit vierdaagse onderzoek werden patiënten gerandomiseerd (1:1) naar amifampridinefosfaat (bij optimale dosis van de patiënt) of placebo op dag 0. Baseline-analyses werden verkregen op dag 0. De primaire eindpunten waren Change From Baseline (CFB) in de score voor Patient Global Impression (SGI) en Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)-score op dag 4. Een secundair eindpunt voor de werkzaamheid was de verandering ten opzichte van de baseline op dag 4 in de CGI-I-score, die door behandelende artsen

werd vastgesteld. Patiënten mochten stabiele doses van perifeer werkende cholinesteraseremmers of corticosteroiden gebruiken. Patiënten met recent gebruik van immunomodulerende therapieën (bijv. azathioprine, mycofenolaat, cyclosporine), rituximab, intraveneus immunoglobuline G en plasmaferese werden uitgesloten van het onderzoek. Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 55,5 jaar (bereik: 31 tot 75 jaar) waarvan 62% vrouw en 38% man was.

Na de 4-daagse dubbelblinde stopperiode behielden patiënten die met amifampridinefosfaat werden behandeld spierkracht in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo, bij wie een verslechtering van de spierkracht gemeten werd. Waargenomen gemiddeld verschil in QMG-totaal en SGI-verandering ten opzichte van baseline tussen de behandelingen was -6,54 (95%-BI: -9,78, -3,29; $p = 0,0004$) en 2,95 (95%-BI: 1,53, 4,38; $p = 0,0003$), beide statistisch significant ten gunste van amifampridinefosfaat. Bovendien toonden CGI-I-scores op dag 4, zoals vastgesteld door artsen, significante verbetering bij patiënten die amifampridinefosfaat bleven gebruiken in vergelijking met placebo ($p = 0,0020$).

Samenvatting van veranderingen in primaire en secundaire werkzaamheid Eindpunten vanaf baseline

Analyse			Amifampridine (n=13)		Placebo (n=13)	
QMG-scores ^a						
LS Mean ^d			0,00		6,54	
LS Mean Diff (95%-BI)			-6,54 (-9,78, -3,29)			
p-waarde ^d			0,0004			
SGI-scores ^b						
LS Mean ^d			-0,64		-3,59	
LS Mean Diff (95%-BI)			2,95 (1,53, 4,38)			
p-waarde ^d			0,0003			
CGI-I Scores ^c						
Gemiddelde (SD)			3,8 (0,80)		5,5 (1,27)	
p-waarde ^e			0.0020			

^a Totale QMG-score bereik 0 - 39, 13 items, 0-3 punten op elke test. Hoe meer punten = des te erger de symptomen.

^b SGI is een 7-puntsschaal die de globale indruk van de effecten van de onderzoeksbehandeling beoordeelt (1 = verschrikkelijk tot 7 = verrukt).

^c CGI-I is een 7-puntsschaal gebaseerd op veranderingen in symptomen, gedrag en functionele vermogens (1 = zeer veel verbeterd tot 7 = veel erger).

^d CFB voor QMG totale score werd gemodelleerd als de respons, met vaste effectvoorwaarden voor behandeling en QMG bij baseline.

^e De p-waarde op basis van de wilcoxon-‘rank sum’-test voor behandelingsverschillen.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke omstandigheden’.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediende amifampridine wordt bij mensen snel geabsorbeerd, waarbij na 0,6 tot 1,3 uur piek-plasmaconcentraties worden bereikt (gemiddelde waarden).

Bij mensen wordt de snelheid en de omvang van absorptie van amifampridine door voedsel beïnvloed (zie tabel 2). Wanneer amifampridinefosfaat met voedsel werd toegediend was sprake van een daling in de $C_{\max}$ en AUC, en van een toename van de tijd om maximale plasmaconcentraties te bereiken ten opzichte van toediening zonder voedsel. Een toename met factor 2 van de tijd om $C_{\max}$ ($T_{\max}$) te bereiken, werd waargenomen bij de aanwezigheid van voedsel. Op dezelfde wijze waren $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ groter in nuchtere staat dan in gevoede staat. In het algemeen leidde voedsel tot een

langzamere en verminderde absorptie van amifampridine met een vermindering van blootstelling door gemiddelde $C_{\max}$ met ~44% en verminderde blootstelling van AUC ~20% op basis van geometrische gemiddelde ratio's (gevoed-tot-gevast).

Schijnbare verschillen in terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma hadden bij proefpersonen in het onderzoek naar het effect van voedsel een factor 3 tot 4. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 93-100% op basis van het in urine terugvinden van niet-gemetaboliseerd amifampridine en een belangrijke 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet.

Tabel 2: Farmacokinetische parameters van amifampridine bij gevoede en nuchtere proefpersonen na toediening van een enkele orale dosis amifampridinefosfaat

Amifampridine 20 mg	$C_{\max}$ (ng/ml) mean (S.D.), bereik	AUC _{0-∞} (ng uur/ml) mean (S.D.), bereik	T _{max} (uur) mean (S.D.), bereik	t _{1/2} (uur) mean (S.D.), bereik
Nuchter (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
Fed* (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

*Een gestandaardiseerde vetrijke maaltijd eten

In een studie met gezonde vrijwilligers werd de systemische blootstelling van amifampridine aanzienlijk beïnvloed door de algemene metabole acetyleringsactiviteit van NAT-enzymen en NAT2-genotype. De NAT-genen zijn uitermate polymorf en leiden tot fenotypes met variabele snelheden van acetyleringsactiviteit, variërend van langzaam tot snel. In de studie met gezonde vrijwilligers werden de personen met een snelle acetyleringsactiviteit gedefinieerd als personen met een cafeïne-metabolietverhouding van > 0,3 en personen met een langzame acetyleringsactiviteit als personen met een cafeïne-metabolietverhouding van < 0,2. Bij de personen met een langzame acetyleringsactiviteit was de blootstelling aan amifampridine aanzienlijk hoger dan bij de personen met een snelle acetyleringsactiviteit. Statistisch significante verschillen in farmacokinetische parameters van amifampridine ($C_{\max}$, AUC_{0-∞}, t_{1/2} en schijnbare klaring) werden bij alle dosisniveaus waargenomen tussen de personen met een snelle en die met een langzame acetyleringsactiviteit. In deze studie deden zich bij personen met een langzame acetyleringsactiviteit meer bijwerkingen voor dan bij personen met een snelle acetyleringsactiviteit. Het veiligheidsprofiel in deze studie strookt met bijwerkingen die worden gezien bij patiënten die amifampridine gebruiken.

Tabel 3: Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine bij gezonde proefpersonen na enkelvoudige orale doses (5-30 mg) bij fenotypes met een langzame en een snelle acetyleringsactiviteit

Dosis amifampridine (mg)	5		10		20		30	
Proefpersonen (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Fenotype acetyleringsactiviteit	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam
Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine								
AUC _{0-t} (ng uur/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
AUC _{0-∞} (ng uur/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} (uur)	0,75 0	0,830	0,80 5	1,14	1,04	1,07	0,81 0	1,29
t _{1/2} (uur)	0,60 3	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11

De gemiddelde verhouding cafeïne-acetyleringsactiviteit voor deze 12 proefpersonen die vier toenemende doses kregen, was 0,408 en 0,172 voor de types met respectievelijk een snelle en een langzame acetyleringsactiviteit.

Distributie

De distributie van amifampridine werd bij ratten bestudeerd. Na orale toediening van radiogelabeld [^{14}C] amifampridine wordt radioactief materiaal snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en wordt het uitgebreid in het hele lichaam gedistribueerd. De concentraties in weefsel zijn gewoonlijk gelijk aan of groter dan concentraties in plasma, met de grootste concentratie in excretieorganen (lever, nier en het maag-darmkanaal) en in een deel van het weefsel met een endocriene werking (traanklieren, speekselklieren, slijmvliezen, hypofyse en schildklier).

Biotransformatie

In vitro- en *in vivo*-onderzoek bij mensen wijst erop dat amifampridine e wordt gemetaboliseerd door een enkele belangrijke 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet.

Eliminatie

Bij mensen wordt 93,2% tot 100% van amifampridine uitgescheiden in urine binnen 24 uur na toediening van amifampridine (19%) en de 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet ervan (74,0% tot 81,7%). De eliminatiehalfwaardetijd in plasma is ongeveer 2,5 uur voor amifampridine en 4 uur voor de 3-N-geacetylerde amifampridinemetaboliet.

De algemene klaring van amifampridine is voornamelijk het gevolg van metabolisme door N-acetylering en het acetyleringsfenotype heeft bij personen een groter effect op het metabolisme en de eliminatie van amifampridine dan eliminatie door de nierfunctie (zie tabel 4).

Nierfunctiestoornis

Blootstelling aan amifampridine was over het algemeen groter bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie; NAT2-fenotype had bij personen echter een groter effect op de blootstelling aan amifampridine dan de nierfunctiestatus (zie tabel 4). In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie was blootstelling aan amifampridine door $\text{AUC}_{0-\infty}$ tot 2 keer groter bij personen met een langzame acetyleringsactiviteit en tot 3 keer groter bij personen met een snelle acetyleringsactiviteit en een ernstige nierfunctiestoornis. Blootstelling door $C_{\max}$ werd slechts in geringe mate beïnvloed door nierfunctiestoornis, ongeacht de acetyleringsstatus.

Blootstellingsniveaus van de metaboliet 3-N-acetyl daarentegen werden in grotere mate beïnvloed door nierfunctiestoornis dan die voor amifampridine. In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie was blootstelling aan de metaboliet 3-N-acetyl door $\text{AUC}_{0-\infty}$ tot 6,8 keer groter bij personen met een langzame acetyleringsactiviteit en tot 4 keer groter bij personen met een snelle acetyleringsactiviteit en een ernstige nierfunctiestoornis. Blootstelling door $C_{\max}$ werd slechts in geringe mate beïnvloed door nierfunctiestoornis, ongeacht de acetyleringsstatus. Hoewel de metaboliet niet actief is bij kaliumkanalen, zijn potentiële effecten buiten het doel door stapeling niet bekend.

Tabel 4: Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine bij proefpersonen met een normale nierfunctie en proefpersonen met een nierfunctiestoornis na toediening van een enkele orale dosis (10 mg) bij langzame en snelle acetyleringsfenotypes

Nierstatus	Normaal		Licht		Matig		Ernstig	
Proefpersonen (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2-fenotype	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam	Snel	Langzaam
Gemiddelde farmacokinetische parameters van amifampridine								
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·uur/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
$T_{\max}$ (uur)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (uur)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Gemiddelde farmacokinetische parameters van 3-N-acetyl amifampridine								
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·uur/ml)	872	594	1.264	1.307	2.724	1.451	3.525	4.014

C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (uur)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t _{1/2} (uur)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,6 1	6,99	18,2 2	15,7

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van amifampridine bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van amifampridine bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2).

De invloed van de leeftijd op de farmacokinetiek van amifampridine is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In farmacologische veiligheidsstudies bij ratten werden tot 10 mg/kg geen effecten gezien die met het ademhalingsstelsel verband houden en tot 40 mg/kg werden geen effecten gezien die met het centrale zenuwstelsel verband houden.

In onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden werden effecten op het centrale en autonome zenuwstelsel, een verhoogd lever- en niergewicht en cardiale effecten (tweedegraads atrioventriculair blok) waargenomen. Wegens de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen werden in de dierstudies geen veiligheidsgrenzen voor humane blootstelling bereikt.

Tijdens een 2 jaar durende studie van voedingscarcinogeniciteit bij ratten veroorzaakte amifampridine geringe, maar statistisch significante dosis-gerelateerde toenames in de incidentie van schwannomen in beide geslachten en van endometriumcarinomen bij vrouwen. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend

Amifampridine was niet genotoxisch in een standaardbatterij van *in vitro* en *in vivo* tests.

Er zijn dierstudies uitgevoerd waarin de ontwikkelings- en reproductietoxiciteit van amifampridine bij ratten en konijnen werden onderzocht bij doseringen tot 75 mg/kg/dag. Bij ratten die tot 75 mg/kg/ dag amifampridine kregen toegediend, werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond, en ook geen effect op de postnatale ontwikkeling of de vruchtbaarheid bij de nakomelingen van de behandelde dieren. In een perinatale/postnatale reproductiestudie bij zwangere ratten die werden behandeld met amifampridine werd een dosisgerelateerde toename van het percentage moeders met doodgeboren nakomelingen (16,7%-20%) waargenomen bij 22,5 mg/kg/ dag en 75 mg/kg/dag (1,1 en 2,7 keer de dosering van 80 mg per dag bij mensen op basis van C_{max}). In een vergelijkbare studie bij zwangere konijnen werd echter geen effect op de embryofoetale levensvatbaarheid direct vóór de geboorte aangetoond bij doseringen tot 57 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Watervrij colloïdaal silica (E551)
Calciumstearaat (E470a)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252TR Voorschoten
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132982

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST