

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FIRDAPSE 10 mg, comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient du phosphate d'amifampridine équivalant à 10 mg d'amifampridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Comprimé blanc, rond, plat sur une face et sécable sur l'autre face.

Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) chez l'adulte.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de cette maladie.

#### Posologie

FIRDAPSE doit être administré en doses divisées, trois ou quatre fois par jour. La dose initiale recommandée est de 15 mg d'amifampridine par jour. Elle peut être augmentée par paliers de 5 mg tous les quatre à cinq jours, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Une dose unique ne doit pas dépasser 20 mg.

Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas. Voir rubrique 5.2 pour un complément d'information sur la biodisponibilité de l'amifampridine post prandiale ou à jeun.

Des différences génétiques en enzymes N-acétyltransferase peuvent expliquer la variabilité de l'exposition systémique de l'amifampridine (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si le traitement est interrompu, les patients peuvent présenter certains symptômes du SMLÉ.

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

FIRDAPSE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Une dose initiale de 5 mg (un demi-comprimé) une fois par jour d'amifampridine est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. Pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère, une dose initiale de 10 mg (5 mg deux fois par jour) par jour d'amifampridine est recommandée. La titration du médicament doit être plus lente chez ces patients que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique,

avec une augmentation par paliers de 5 mg de la dose tous les sept jours. Si un effet indésirable apparaît, l'augmentation de la dose doit être interrompue (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de FIRDAPSE chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Pour administration par voie orale uniquement.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Épilepsie
- Asthme non contrôlé
- En association avec du sultopride (voir rubriques 4.5 et 5.1)
- En association avec des médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite (voir rubrique 4.5).
- En association avec des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QTc
- Chez les patients atteints d'un syndrome congénital du QT (voir rubrique 4.4)

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique de l'amifampridine a été évaluée dans une étude de Phase I à dose unique chez des patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Compte tenu du risque de surexposition au médicament, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique doivent être étroitement surveillés. La dose d'amifampridine doit être augmentée plus lentement chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique que chez ceux ayant une fonction rénale et hépatique normale. L'augmentation de la dose doit être interrompue en cas d'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 4.2).

#### Crises d'épilepsie

L'exposition à l'amifampridine est associée à un risque accru de crises d'épilepsie. Le risque de crises est dose-dépendant et augmente chez les patients présentant des facteurs de risque susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, y compris chez les patients utilisant ce produit en association avec d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5). En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu.

#### Risque cancérogène

Au cours d'une étude de cancérogénicité par voie orale (produit mélangé à l'alimentation) réalisée pendant 2 ans, des schwannomes bénins et malins ont été observés chez des rats recevant un traitement à base d'amifampridine (voir la section 5.3). L'amifampridine ne s'est pas avérée génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*. L'existence d'un lien entre l'utilisation d'amifampridine et le développement de tumeurs chez l'homme est encore inconnue.

La plupart des schwannomes sont bénins et asymptomatiques. Ils peuvent être localisés dans beaucoup d'endroits différents, ce qui rend les tableaux cliniques variés. Le diagnostic de schwannome devrait être considéré pour les patients qui présentent des symptômes tels qu'une masse douloureuse à la palpation ou des symptômes semblables à ceux d'une neuropathie compressive. D'ordinaire, les schwannomes se développent lentement, et peuvent exister plusieurs mois et même plusieurs années

sans provoquer de symptômes. L'intérêt de continuer le traitement à base d'amifampridine doit être évalué pour chaque patient qui développe un schwannome.

L'amifampridine devrait être utilisée avec précaution chez les patients qui présentent un risque accru de schwannomes, comme par exemple les patients ayant déjà des antécédents de telles tumeurs, de neurofibromatose de type II ou de schwannomatose.

#### Effets cardiaques

Une surveillance clinique et la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) sont indiquées lors de l'instauration du traitement, puis doivent ensuite être effectuées une fois par an. En cas de signes ou de symptômes suggérant des arythmies cardiaques, un ECG doit être pratiqué immédiatement. Aucun changement morphologique de l'ECG cliniquement significatif n'a été observé après l'administration de phosphate d'amifampridine au cours d'une étude menée auprès de volontaires sains (voir rubrique 5.1).

#### Maladies concomitantes

Les patients doivent être informés du fait qu'il est impératif que le médecin qu'ils consultent sache qu'ils prennent ce médicament, car une surveillance étroite d'une maladie concomitante, l'asthme notamment, peut s'avérer nécessaire.

#### État d'acétylation

La pharmacocinétique et l'exposition systémique à l'amifampridine sont nettement influencées par l'activité d'acétylation métabolique globale des enzymes polymorphes N-acétyltransferase (NAT) (phénotype acétyleur) et du génotype NAT2 qui est dépendant d'une variation génétique (voir rubrique 5.2), comme le montre l'étude chez des volontaires sains. Dans cette étude, les acétyleurs lents ont présenté davantage d'effets indésirables que les acétyleurs rapides. Le profil de sécurité dans cette étude n'est pas différent des effets indésirables observés chez les patients sous FIRDAPSE.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Interactions pharmacocinétiques

##### *Médicaments éliminés par métabolisme ou par sécrétion active*

Aucune donnée relative aux effets de l'amifampridine sur le métabolisme ou la sécrétion active d'autres médicaments n'est disponible. En conséquence, une attention particulière doit être portée aux patients prenant simultanément des médicaments éliminés par voie métabolique ou par sécrétion active. Une surveillance est conseillée lorsque cela s'avère possible. La dose du médicament administré en même temps doit être ajustée, si nécessaire. L'utilisation concomitante de médicaments à fenêtre thérapeutique étroite est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

##### *Puissants inhibiteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)*

Il est peu probable que les inhibiteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450 (CYP450), tels que la cimétidine ou le kétoconazole, inhibent le métabolisme de l'amifampridine par des NAT humaines, entraînant ainsi une exposition accrue à celle-ci. Les résultats de l'étude sur l'inhibition de CYP450 *in vitro* indiquent qu'il est peu probable que l'amifampridine joue un rôle dans les interactions médicamenteuses métaboliques cliniques liées à l'inhibition du métabolisme de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, et CYP3A4 des médicaments co-administrés. Néanmoins, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout effet indésirable lors de l'instauration d'un traitement par un puissant inhibiteur des enzymes ou des transports rénaux. Si le traitement par un puissant inhibiteur est interrompu, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement dans l'efficacité du produit, car une augmentation de la dose d'amifampridine peut s'avérer nécessaire.

##### *Puissants inducteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)*

Les résultats d'études *in vitro* indiquent que le risque d'interactions médicamenteuses est faible en raison de l'induction des enzymes CYP1A2, CYP2B6, et CYP3A4 par l'amifampridine.

### Interactions pharmacodynamiques

Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques de l'amifampridine, l'utilisation concomitante avec du sultopride ou d'autres médicaments réputés provoquer un allongement de l'intervalle QT (par exemple, disopyramide, cispride, dompéridone, rifampicine, kétoconazole) est contre-indiquée car cette association peut entraîner une augmentation du risque de tachycardie ventriculaire, notamment de torsades de pointes (voir rubriques 4.3 et 5.1).

### Associations nécessitant des précautions d'utilisation

#### *Médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène*

L'utilisation concomitante d'amifampridine et de substances connues pour abaisser le seuil épileptogène peut entraîner un risque accru de crises. La décision d'administrer un proconvulsivant ou une substance abaissant le seuil épileptogène doit être prise avec soin en tenant compte de la gravité des risques associés. Ces substances comprennent la plupart des antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion et le tramadol (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### Associations devant être prises en compte

#### *Médicaments ayant des effets atropiniques*

L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets atropiniques peut réduire l'effet des deux substances actives et doit donc être prise en compte. Les médicaments ayant des effets atropiniques comprennent les antidépresseurs tricycliques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les anticholinergiques, les antiparkinsoniens, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, la phénothiazine, les neuroleptiques et la clozapine.

#### *Médicaments ayant des effets cholinergiques*

L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets cholinergiques (par exemple, les inhibiteurs directs ou indirects de la cholinestérase) peut entraîner un effet accru des deux produits et doit donc être prise en compte.

#### *Myorelaxants non dépolarisants*

L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets myorelaxants non dépolarisants (par exemple le mivacurium ou le pipercurium) peut entraîner une réduction de l'effet des deux produits et doit donc être prise en compte.

#### *Myorelaxants dépolarisants*

L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets myorelaxants dépolarisants (par exemple le suxaméthonium) peut entraîner une réduction de l'effet des deux produits et doit donc être prise en compte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

FIRDAPSE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par FIRDAPSE. Aucune donnée appropriée concernant l'utilisation d'amifampridine chez la femme enceinte n'est disponible. L'amifampridine n'a montré aucun effet sur la viabilité et le développement embryo-fœtaux chez le lapin ; toutefois, chez le rat, un nombre accru de femelles mettant bas des bébés mort-nés a été observé (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

On ne sait pas si l'amifampridine est excrétée dans le lait maternel. Les données disponibles sur la reproduction chez l'animal ont montré la présence d'amifampridine dans le lait maternel. L'évaluation d'animaux nouveau-nés allaités n'a pas montré d'effets indésirables suite à une exposition à l'amifampridine par le biais du lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec FIRDAPSE en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Des données non cliniques portant sur les effets de l'amifampridine sur la fonction de reproduction sont disponibles. Aucun trouble n'a été observé sur la fertilité dans les études non cliniques avec l'amifampridine (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison d'effets indésirables tels qu'une somnolence, des vertiges, des crises d'épilepsie et une vision floue, l'amifampridine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une maladie très rare. En conséquence, peu d'informations relatives aux effets indésirables du traitement par amifampridine sont disponibles, en raison du faible nombre de patients concernés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les paresthésies (telles que les paresthésies périphériques et péri-buccales) et les troubles gastro-intestinaux (tels que: épigastralgie, diarrhée, nausées et douleurs abdominales). L'intensité et l'incidence de la plupart des effets indésirables sont dose-dépendants.

Le tableau 1 ci-dessous établit la liste des événements indésirables rapportés avec FIRDAPSE.

### Liste des événements indésirables sous forme de tableau

Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $< 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponible). Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés en ordre décroissant en termes de gravité.

Les fréquences ont été estimées sur la base d'une étude clinique menée auprès de volontaires sains visant à évaluer les effets d'une dose unique d'amifampridine 30 mg ou 60 mg sur la repolarisation cardiaque

**Tableau 1 : événements indésirables rapportés avec FIRDAPSE**

MedDRA Classes de systèmes d'organes	MedDRA Terme préféré	Fréquence
Affections psychiatriques :	Troubles du sommeil, anxiété	Indéterminée
Affections du système nerveux :	Convulsions, chorée, myoclonies, somnolence, faiblesse, fatigue, céphalées	Indéterminée
	Vertiges <sup>1</sup> , hypoesthésie <sup>1</sup> , paresthésie <sup>1</sup>	Très fréquent
Affections oculaires :	Vision floue	Indéterminée
Affections cardiaques :	Troubles du rythme cardiaque, palpitations	Indéterminée
Affections vasculaires :	Syndrome de Raynaud	Indéterminée
	Extrémités froides <sup>1</sup>	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Hypersécrétion bronchique, crise d'asthme chez les patients asthmatiques ou les patients ayant des antécédents d'asthme, toux	Indéterminée
Affections gastro-intestinales :	Hypoesthésie orale <sup>1</sup> , paresthésie orale <sup>1</sup> , paresthésies périphériques et péri-buccales, nausées <sup>1</sup>	Très fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
	Diarrhée, épigastralgie	Indéterminée
Affections hépatobiliaires :	Taux élevés d'enzymes hépatiques (transaminases)	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Hyperhidrose <sup>1</sup> , sueurs froides <sup>1</sup>	Très fréquent

<sup>1</sup> Effets indésirables rapportés au cours d'une étude clinique menée auprès de volontaires sains visant à évaluer les effets d'une dose unique d'amifampridine 30 mg ou 60 mg sur la repolarisation cardiaque.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Il existe peu d'information concernant le surdosage. Les manifestations d'un surdosage aigu comprennent des vomissements et des douleurs abdominales. Le patient doit interrompre le traitement en cas de surdosage. Aucun antidote spécifique n'est connu. Un traitement symptomatique doit être administré, en fonction du tableau clinique, parmi lesquels une surveillance des signes vitaux.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments du système nerveux, code ATC: N07XX05.

Mécanisme d'action

L'amifampridine bloque les canaux potassiques voltage-dépendants, prolongeant ainsi la dépolarisation de la membrane des cellules présynaptiques. Le prolongement du potentiel d'action augmente le transport du calcium vers les terminaisons nerveuses. L'augmentation des concentrations intracellulaires en calcium qui en découle facilite l'exocytose des vésicules contenant de l'acétylcholine qui, à son tour, augmente la transmission neuromusculaire.

L'amifampridine améliore le tonus musculaire et les amplitudes du potentiel d'action musculaire composé (PAMC) de repos, avec une différence moyenne globale pondérée de 1,69 mV (IC à 95 % 0,60 à 2,77).

Effets pharmacodynamiques

Le profil pharmacodynamique de l'amifampridine a été étudié pour un certain nombre de doses. Une étude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, menée sur 26 patients souffrant du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE), a rapporté une efficacité clinique pour l'amifampridine à la dose standard maximale recommandée de 60 mg/jour (Sanders *et al* 2000). Deux autres études portant sur un total de 57 patients souffrant du SMLE ont rapporté des informations concernant les effets obtenus avec des doses plus élevées d'amifampridine. McEvoy *et al* 1989 ont rapporté des données provenant d'une étude à court terme portant sur 12 patients souffrant du SMLE, démontrant que l'administration d'amifampridine à des doses allant jusqu'à 100 mg / jour sur une période de trois jours était efficace dans le traitement des symptômes autonomes et moteurs du SMLE. Sanders *et al* 1998 ont présenté des données relatives à l'efficacité et à l'innocuité du traitement par amifampridine à des doses allant jusqu'à 100 mg / jour chez 45 patients souffrant du SMLE traités pendant une moyenne de 31 mois. Ainsi, dans certaines circonstances exceptionnelles, des doses plus élevées pouvant aller jusqu'à 80 mg/jour peuvent s'avérer bénéfiques si une surveillance appropriée de l'innocuité du produit est effectuée. Il est recommandé d'effectuer l'augmentation de la dose de 60 mg/jour à 80 mg/jour par paliers de 5 mg tous les sept jours. Une augmentation de la dose doit être interrompue si un effet indésirable apparaît ou si une anomalie est détectée à l'ECG.

Une dose unique de 30 mg ou 60 mg de phosphate d'amifampridine a été utilisée afin d'évaluer la relation pharmacocinétique entre la concentration d'amifampridine et la repolarisation cardiaque, telle que mesurée par l'intervalle QTc, chez des volontaires sains. Cette évaluation a été menée dans le cadre d'une étude croisée de phase 1, randomisée, en double aveugle visant à définir les effets de ces doses de phosphate d'amifampridine sur l'ECG, par rapport au placebo et à la moxifloxacine (un témoin positif) chez des hommes et des femmes sains acétyleurs lents (n = 52). Aucun effet du phosphate d'amifampridine sur la fréquence cardiaque, la conduction atrioventriculaire ou la dépolarisation cardiaque, telles que mesurées par la fréquence cardiaque et les durées des intervalles PR et QRS, n'a été observé. Aucun sujet n'a développé de nouveaux changements morphologiques de l'ECG cliniquement significatifs après l'administration de phosphate d'amifampridine. Aucun effet du phosphate d'amifampridine sur la repolarisation cardiaque, telle que mesurée par l'intervalle QTc, n'a été observé.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.



L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

En administration orale chez l'homme, l'amifampridine est rapidement absorbée et le pic de concentration plasmatique est atteint entre 0,6 à 1,3 heure (valeurs moyennes).

Chez l'homme, la rapidité et le degré d'absorption de l'amifampridine sont influencés par les aliments (voir Tableau 2). Une réduction de la  $C_{max}$  et de l'aire sous la courbe et une augmentation du temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales ont été observés lorsque le phosphate d'amifampridine avait été administré avec des aliments comparé à son administration à jeun. Un doublement du temps nécessaire pour atteindre la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) a été observée en présence d'aliments. De même, la  $C_{max}$  et l' $AUC_{0-\infty}$  ont été plus élevées à jeun qu'après la prise d'aliments. Globalement, les aliments ont ralenti et diminué l'absorption de l'amifampridine avec une baisse de l'exposition d'environ 44 % selon la  $C_{max}$  et une exposition réduite d'environ 20 % selon l' $AUC$  d'après les rapports des moyennes géométriques (rapport prise d'aliments/à jeun).

Les différences de demi-vie d'élimination plasmatique terminale inter-sujets étaient 3 ou 4 fois plus importantes dans l'étude sur l'effet de l'alimentation. La biodisponibilité est d'environ 93 à 100 % d'après les taux de récupération d'amifampridine non métabolisé et d'un métabolite principal 3-N acétylé de l'amifampridine dans les urines.

**Tableau 2 : paramètres PK de l'amifampridine chez des sujets post prandiaux et à jeun suite à l'administration d'une dose orale unique de phosphate d'amifampridine**

<b>Amifampridine 20 mg</b>	<b><math>C_{max}</math> (ng/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites</b>	<b>Aire sous la courbe<math>_{0-\infty}</math> (ng·hr/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites</b>	<b><math>T_{max}</math> (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites</b>	<b><math>t_{1/2}</math> (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites</b>
À jeun (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
Post prandial* (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

\* Après un repas à haute teneur en graisses standardisé

Dans une étude chez des volontaires sains, l'exposition systémique de l'amifampridine a été nettement influencée par l'activité d'acétylation métabolique globale des enzymes NAT et du génotype NAT2. Les gènes NAT sont hautement polymorphes et entraînent des phénotypes avec des taux d'activité d'acétylation variables, allant de lents à rapides. Dans l'étude chez des volontaires sains, les acétyleurs rapides étaient définis comme ceux présentant un rapport des métabolites de la caféine > 0,3, et les acétyleurs lents comme ceux présentant un rapport des métabolites de la caféine < 0,2. L'exposition à l'amifampridine était significativement plus élevée chez les acétyleurs lents que chez les acétyleurs rapides. Des différences statistiquement significatives des paramètres PK  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  et clairance apparente de l'amifampridine ont été observées à toutes les doses entre les acétyleurs rapides et les acétyleurs lents.

**Tableau 3 : moyenne des paramètres PK de l'amifampridine chez des sujets sains suite à l'administration de doses orales uniques (5 à 30 mg) chez des sujets présentant un phénotype acétyleur lent ou acétyleur rapide**

Dose d'amifampridine (mg)	5		10		20		30	
Sujets (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Phénotype acétyleur	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent
<b>Moyenne des paramètres PK de l'amifampridine</b>								
ASC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
ASC <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

Le rapport moyen d'acétylation de la caféine chez ces 12 sujets ayant reçu quatre doses croissantes était de 0,408 et 0,172 chez les acétyleurs rapides et les acétyleurs lents respectivement.

### Distribution

La distribution de l'amifampridine a été étudiée chez le rat. Après administration orale d'amifampridine radio-marquée [<sup>14</sup>C], le matériel radioactif est rapidement absorbé au niveau du tractus gastrointestinal et sa distribution dans tout le corps est importante. Les concentrations dans les tissus sont généralement similaires ou plus importantes que les concentrations plasmatiques. La plus forte concentration se trouve dans les organes excrétoires (foie, reins et tractus gastrointestinal) et certains tissus ayant une fonction glandulaire (glandes lacrimales, salivaires, muqueuses, hypophyse et thyroïde).

### Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'homme indiquent que l'amifampridine est métabolisée en un seul métabolite principal 3-N acétylé de l'amifampridine.

### Élimination

Chez l'homme, 93,2 % à 100 % de l'amifampridine sont excrétés dans les urines 24 heures après l'administration, sous forme d'amifampridine (19 %) et sous forme de métabolite 3-N-acétylé de l'amifampridine (74,0 % à 81,7 %). La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2,5 heures pour l'amifampridine et de 4 heures pour le métabolite 3-N acétylé de l'amifampridine.

La clairance globale de l'amifampridine est principalement due au métabolisme par N-acétylation et chez l'individu le phénotype acétyleur a un effet plus important sur le métabolisme et l'élimination de l'amifampridine que l'élimination par la fonction rénale (voir Tableau 4).

### Insuffisance rénale

L'exposition de l'amifampridine était généralement plus élevée chez les patients insuffisants rénaux que chez les patients présentant une fonction rénale normale ; cependant, le phénotype NAT2 a eu un effet plus important sur l'exposition à l'amifampridine que la fonction rénale (voir Tableau 4). L'exposition à l'amifampridine selon l'AUC<sub>0-∞</sub> était jusqu'à 2 fois supérieure chez les acétyleurs lents et jusqu'à 3 fois supérieure chez les acétyleurs rapides avec une insuffisance rénale sévère par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. L'exposition selon la C<sub>max</sub> était faiblement modifiée par l'insuffisance rénale, indépendamment de l'état d'acétylation.

À l'inverse, les niveaux d'exposition au métabolite 3-N acétylé ont été davantage modifiés par l'insuffisance rénale que ceux concernant l'amifampridine. L'exposition au métabolite 3-N acétylé selon l' $AUC_{0-\infty}$  était jusqu'à 6,8 fois supérieure chez les acétyleurs lents et jusqu'à 4 fois supérieure chez les acétyleurs rapides avec une insuffisance rénale sévère par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. L'exposition selon la  $C_{max}$  n'était que faiblement modifiée par l'insuffisance rénale, indépendamment de l'état d'acétylation. Bien que le métabolite soit inactif dans les canaux potassiques, les effets potentiels hors cible dus à une accumulation ne sont pas connus.

**Tableau 4 : Paramètres PK moyens de l'amifampridine chez les patients présentant une fonction rénale normale et les insuffisants rénaux après administration d'une dose orale unique (10 mg) chez les phénotypes acétyleurs lents et rapides**

Fonction rénale	Normale		Insuffisance légère		Insuffisance modérée		Insuffisance sévère	
Patients (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
Phénotype NAT2	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent
Paramètres PK moyens de l'amifampridine								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
$C_{max}$ (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
$T_{max}$ (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
$t_{1/2}$ (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17
Paramètres PK moyens du métabolite 3-N-acétylé de l'amifampridine								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
$C_{max}$ (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
$T_{max}$ (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
$t_{1/2}$ (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

#### Insuffisance hépatique

Aucune donnée relative à la pharmacocinétique de l'amifampridine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'est disponible (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Population pédiatrique

Aucune donnée relative à la pharmacocinétique de l'amifampridine chez les enfants n'est disponible (voir rubriques 4.2).

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'amifampridine n'a pas été étudié.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans des études de pharmacologie de sécurité chez le rat, aucun effet n'a été observé sur le système respiratoire avec des doses allant jusqu'à 10 mg/kg ou sur le système nerveux central avec des doses allant jusqu'à 40 mg/kg.

Dans des études de toxicité à dose répétée chez le rat et le chien, des effets sur le système nerveux central et autonome, une augmentation du poids du foie et des reins ainsi que des effets au niveau cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire du second degré) ont été observés. Aucune marge de sécurité n'a été obtenue entre l'exposition chez l'homme et l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

Au cours d'une étude de cancérogénicité par voie orale (produit mélangé à l'alimentation) réalisée pendant 2 ans sur des rats, l'amifampridine a provoqué de légères (mais statistiquement significatives) augmentations des cas de schwannomes pour les deux sexes et de carcinomes endométriaux chez les femelles. Ces augmentations étaient proportionnelles à la dose. L'importance clinique de ces résultats est inconnue à ce jour.

L'amifampridine ne s'est pas avérée génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, mais les résultats des études complètes de cancérogénicité ne sont pas disponibles.

Des études chez l'animal examinant la toxicité sur la reproduction et le développement de l'amifampridine ont été menées chez le rat et le lapin, à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour. L'amifampridine n'a montré aucun effet indésirable sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour, et aucun effet sur le développement postnatal ou la fertilité n'a été observé chez les petits des animaux traités. Dans une étude sur le développement périnatal/postnatal chez les rates gravides traitées par amifampridine, une augmentation dose-dépendante, du pourcentage de femelles mettant bas des bébés mort-nés (16,7 % à 20%) a été observée à des doses de 22,5 mg/kg/jour et 75 mg/kg/jour (1,1 et 2,7 fois la dose de 80 mg par jour chez l'homme, estimée à partir de la  $C_{max}$ ). Toutefois, dans le cadre d'une étude similaire chez les lapines gravides, aucun effet sur la viabilité embryo-fœtale n'a été observé lors de l'examen effectué juste avant la naissance, à des doses allant jusqu'à 57 mg/kg/jour.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de calcium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées à doses unitaires prédécoupées (feuilles thermoformées aluminium-PVC/PVDC) de 10 comprimés.

Une boîte contient 100 comprimés (10 bandes de 10 comprimés chacune).

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin Europe Limited,  
10 Bloomsbury Way  
Londres, WC1A 2SL  
Royaume-Uni

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/601/001

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 décembre 2009

Date de dernier renouvellement : 1 décembre 2014

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS « DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences concernant la soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit médicamenteux sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et dans toute autre mise à jour ultérieure publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

## **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ «SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES»**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Établir un registre des patients souffrant d'un syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, tel que cela est défini dans le PGR, et y inclure des mesures d'efficacité.	Rapports annuels : Dans le cadre du dossier de ré-évaluation annuelle



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FIRDAPSE 10 mg, comprimés  
amifampridine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient du phosphate d'amifampridine équivalent à 10 mg d'amifampridine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin Europe Limited,  
10 Bloomsbury Way  
Londres, WC1A 2SL  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/601/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FIRDAPSE

**17. IDENTIFICATEUR UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identificateur unique inclus.

**18. IDENTIFICATEUR UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR L'UTILISATEUR**

PC: {numéro}  
SN : {numéro}  
NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

Plaquettes thermoformées à doses unitaires prédécoupées

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Comprimés FIRDAPSE 10 mg  
amifampridine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin Europe Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

### FIRDAPSE 10 mg comprimés amifampridine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que FIRDAPSE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FIRDAPSE
3. Comment prendre FIRDAPSE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver FIRDAPSE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que FIRDAPSE et dans quel cas est-il utilisé ?

FIRDAPSE est utilisé chez l'adulte dans le traitement des symptômes d'une maladie des nerfs et des muscles appelée syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Cette maladie est un trouble qui affecte la transmission de l'influx nerveux aux muscles, entraînant une faiblesse musculaire. Elle peut être associée à certains types de tumeurs (formes paranéoplasiques du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton) ou apparaître en l'absence de ces tumeurs (formes non-paranéoplasiques du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton).

Chez les patients souffrant de cette maladie, une substance chimique appelée acétylcholine, qui communique l'influx nerveux aux muscles, n'est pas libérée normalement et le muscle ne reçoit pas certains, voire l'ensemble, des signaux nerveux.

FIRDAPSE agit en augmentant la libération d'acétylcholine et en aidant ainsi le muscle à recevoir les signaux nerveux.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FIRDAPSE ?

##### Ne prenez jamais FIRDAPSE

- Si vous êtes allergique à l'amifampridine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous souffrez d'asthme non contrôlé.
- Si vous êtes épileptique.
- En association avec des médicaments pouvant modifier l'activité électrique de votre cœur (allongement de l'intervalle QT, détectable à l'électrocardiogramme), tels que :

- Le sultopride (un médicament prescrit pour traiter certains troubles du comportement chez les adultes),
- Des médicaments antiarythmiques (par ex., disopyramide)
- Des médicaments destinés au traitement des troubles digestifs (par exemple, le cisapride ou la dompéridone)
- Des médicaments destinés au traitement des infections : antibiotiques (par exemple, la rifampicine) et antifongiques (par exemple, le kétoconazole)
- En association avec des médicaments ayant une dose thérapeutique proche de la dose maximale de sécurité.
- Si vous souffrez de problèmes cardiaques depuis votre naissance (syndrome QT congénital).

Si vous avez des doutes, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre FIRDAPSE.

Informez votre médecin si vous souffrez :

- d'asthme
- d'antécédents de crises d'épilepsie (convulsions)
- de problèmes de reins
- de problèmes de foie

Votre médecin surveillera de près la façon dont FIRDAPSE agit sur vous et pourra être amené à modifier la dose des médicaments que vous prenez. Votre médecin surveillera également votre cœur au début du traitement, puis une fois par an.

Si vous souffrez du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton mais ne souffrez pas d'un cancer, votre médecin fera une évaluation approfondie des risques potentiels de cancer avec FIRDAPSE avant de débiter un traitement.

Informez tous les médecins que vous consultez, quels qu'ils soient, que vous prenez FIRDAPSE.

### **Interrompez le traitement et contactez immédiatement votre médecin en cas de :**

- Crises d'épilepsie (convulsions)
- Asthme.

### **Autres médicaments et FIRDAPSE**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent interagir avec FIRDAPSE lorsqu'ils sont pris ensemble. Les médicaments suivants ne peuvent pas être associés à FIRDAPSE :

- Les médicaments qui pourraient changer l'activité électrique de votre cœur (allongement de l'intervalle QT, visible à l'électrocardiogramme) par ex., sultopride, disopyramide, cisapride, dompéridone, rifampicine et kétoconazole (voir « Ne pas prendre FIRDAPSE »)

Il est particulièrement important de vous adresser à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants ou prévoyez de commencer à prendre les médicaments suivants :

- Médicaments contre le paludisme (par exemple, l'halofantrine ou la méfloquine)
- Tramadol (antalgique)
- Antidépresseurs – antidépresseurs tricycliques (par exemple, la clomipramine ou l'amoxapine), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par exemple, le citalopram ou la dapoxétine) et les antidépresseurs atypiques (par exemple, le bupropion)
- Médicaments destinés au traitement des troubles mentaux (par exemple, l'halopéridol, la carbamazépine, la chlorpromazine ou la clozapine)



- Médicaments destinés au traitement de la maladie de Parkinson - anticholinergiques (par exemple, le trihexyphénidyl ou le mésylate), inhibiteurs de la MAO-B (par exemple, la sélégiline ou le déprényl), inhibiteurs de la COMT (par exemple, l'entacapone)
- Médicaments destinés au traitement des allergies - antihistaminiques (par exemple, la terfénaire, l'astémizole ou la cimétidine)
- Médicaments destinés à détendre les muscles (par exemple, le mivacurium, le pipercurium ou le suxaméthonium)
- Sédatifs (par exemple, les barbituriques)

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

FIRDAPSE ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.

On ne sait pas si FIRDAPSE est excrété dans le lait maternel humain. Vous et votre médecin devriez discuter des risques et bénéfices de la poursuite du traitement par FIRDAPSE pendant l'allaitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des vertiges, des crises d'épilepsie (convulsions) et une vision floue, pouvant affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il vous est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines si vous souffrez de ces effets indésirables.

## **3. Comment prendre FIRDAPSE ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose que vous devez prendre est définie par votre médecin sur la base de l'intensité de vos symptômes et de certains facteurs génétiques. Cette dose ne correspond qu'à votre cas.

La dose initiale est de 5 mg d'amifampridine (un demi-comprimé) trois fois par jour (c'est-à-dire 15 mg par jour). Votre médecin peut augmenter cette dose lentement, à 5 mg (un demi-comprimé) quatre fois par jour (c'est-à-dire 20 mg par jour) dans un premier temps. Votre médecin peut ensuite continuer à augmenter la dose journalière totale en ajoutant 5 mg (un demi-comprimé) par jour, tous les quatre ou cinq jours.

La dose maximale recommandée est de 60 mg par jour (c'est-à-dire un total de six comprimés répartis sur la journée). Les doses journalières totales supérieures à 20 mg doivent être divisées en deux à quatre doses distinctes. Aucune dose unique ne doit dépasser 20 mg (deux comprimés).

Les comprimés présentent une ligne de sécabilité qui permet de les couper en deux. Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau au cours d'un repas.

### **Patients souffrant de troubles hépatiques/rénaux :**

FIRDAPSE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux. Une dose initiale de 5 mg (un demi-comprimé) de FIRDAPSE est recommandée chez les patients présentant des problèmes hépatiques ou rénaux modérés ou sévères. Pour les patients présentant des problèmes hépatiques ou rénaux légers, une dose initiale de 10 mg (5 mg deux fois par jour) de FIRDAPSE par jour est recommandée. Pour ces patients, la dose de FIRDAPSE doit être

augmentée plus lentement que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance hépatique ou rénale, par paliers de 5 mg tous les sept jours. Si un effet indésirable apparaît, consultez votre médecin car il se peut que l'augmentation de la dose doive être interrompue.

#### **Si vous avez pris plus de FIRDAPSE que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de FIRDAPSE que vous n'auriez dû, il se peut que vous souffriez de vomissements ou de maux d'estomac. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Si vous oubliez de prendre FIRDAPSE**

Si vous oubliez de prendre FIRDAPSE, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre, mais continuez à prendre votre traitement comme votre médecin vous l'a prescrit.

#### **Si vous arrêtez de prendre FIRDAPSE**

En cas d'arrêt du traitement, vous pouvez ressentir certains symptômes comme une fatigue, des réflexes plus lents et une constipation. N'interrompez pas le traitement sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Interrompez le traitement et contactez immédiatement votre médecin en cas de :**

- Crises d'épilepsie (convulsions)
- Asthme

#### **Les effets indésirables très fréquents qui peuvent affecter plus d'1 personne sur 10 sont :**

- Picotements et engourdissements autour de la bouche et au niveau des extrémités (comme les pieds et les mains)
- Diminution de la sensibilité au toucher
- Nausées
- Vertiges
- Augmentation de la sudation, sueurs froides

#### **Les effets indésirables fréquents qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 sont :**

- Douleurs d'estomac
- Mains et pieds froids

#### **Autres effets indésirables :**

L'intensité et l'incidence de la plupart des effets indésirables dépendent de la dose que vous prenez. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés (les fréquences ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles) :

- Syndrome de Raynaud (trouble de la circulation affectant les doigts et les orteils)
- Diarrhée
- Crises d'épilepsie (convulsions)
- Toux, mucosité excessive ou visqueuse au niveau des voies respiratoires, crise d'asthme chez les patients asthmatiques ou chez les patients ayant des antécédents d'asthme
- Vision floue
- Troubles du rythme cardiaque, battements rapides ou irréguliers du cœur (palpitations)
- Faiblesse, fatigue, maux de tête
- Anxiété, troubles du sommeil, somnolence

- Chorée (mouvement anormal), myoclonies (spasmes ou contractions musculaires)
- Augmentation de certaines enzymes hépatiques (transaminases) observée lors d'examens sanguins

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver FIRDAPSE**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient FIRDAPSE**

- La substance active est l'amifampridine. Chaque comprimé contient du phosphate d'amifampridine équivalant à 10 mg d'amifampridine.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, la silice colloïdale anhydre et le stéarate de calcium.

### **Qu'est-ce que FIRDAPSE et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimé blanc, rond, plat sur une face et sécable sur l'autre face.

Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

Plaquettes thermoformées à doses unitaires prédécoupées (feuilles thermoformées aluminium-PVC/PVDC) de 10 comprimés.

Une boîte contient 100 comprimés (10 bandes de 10 comprimés chacune).

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

BioMarin Europe Limited,  
10 Bloomsbury Way  
Londres, WC1A 2SL  
Royaume-Uni

### **Fabricants**

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

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlande

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **Annexe IV**

### **Motifs de renouvellement supplémentaire**

### **Motifs de renouvellement supplémentaire**

D'après les données disponibles depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Firdapse demeure positif, mais considère que son profil de sécurité doit être étroitement surveillé pour les raisons suivantes :

Firdapse a été autorisé dans le cadre de circonstances exceptionnelles, et deux obligations spécifiques, toutes deux liées à la sécurité, sont toujours en cours (c.-à-d. le registre des patients et les études de cancérogénicité).

En outre, en termes d'exposition, le CHMP a estimé que les données de sécurité disponibles dans le registre sur le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale étaient limitées, étant donné que seuls 37 sujets recrutés dans le registre prenaient Firdapse. Il est prévu que le registre soit continué jusqu'à ce qu'au moins 70 patients sous Firdapse soient recrutés et suivis sur une durée maximale de cinq ans, avec un minimum d'au moins trois ans pour le dernier sujet recruté dans le registre.

Le CHMP a également estimé que, bien que Firdapse soit commercialisé dans la plupart des États membres de l'UE, la taille de la population de patients est limitée, entraînant des limitations dans l'exposition au produit. De plus, le CHMP a reconnu que des préparations en pharmacie d'amifampridine sont encore utilisées, ce qui limite davantage le nombre de patients traités par Firdapse.

En raison de ces problèmes, l'opinion du CHMP est qu'un renouvellement supplémentaire de cinq ans pour motifs de pharmacovigilance est requis.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit continuer à soumettre des PSUR annuels, jusqu'à mention contraire du CHMP.