

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fampridine Accord 10 mg, comprimés à libération prolongée

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

Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de fampridine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, mesurant 13,1 x 8,1 mm, portant l'inscription « FH6 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Fampridine Accord est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7).

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

Le traitement par Fampridine Accord doit être instauré et surveillé par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge de la SEP.

#### Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle (un comprimé le matin et un comprimé le soir). Fampridine Accord ne doit pas être administré à une fréquence ou à une dose plus élevée que celles recommandées (voir rubrique 4.4). Les comprimés doivent être pris en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

#### Instauration et évaluation du traitement par Fampridine Accord

- La prescription initiale doit être limitée à deux à quatre semaines de traitement car les bénéfices cliniques sont observés généralement dans les deux à quatre semaines suivant l'instauration de Fampridine Accord.
- Une évaluation de la capacité de marche, par exemple le test chronométré «Timed 25 Foot Walk» (T25FW) ou l'échelle d'évaluation de la marche dans la sclérose en plaques Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), est recommandée afin d'évaluer l'amélioration de la marche après deux à quatre semaines de traitement. En l'absence d'amélioration, il convient d'interrompre le traitement par Fampridine Accord.
- Le traitement par Fampridine Accord doit être interrompu en l'absence de bénéfice rapporté par les patients.

#### Réévaluation du traitement par Fampridine Accord

En cas de réduction de la capacité de marche, les médecins doivent envisager une interruption du traitement afin de réévaluer les bénéfices de Fampridine Accord (voir ci-dessus). La réévaluation

doit inclure l'arrêt de Fampridine Accord et une évaluation de la capacité de marche. En l'absence d'un effet bénéfique persistant de Fampridine Accord sur la marche des patients, le traitement devra être interrompu.

#### Oubli d'une prise

La posologie habituelle doit toujours être suivie. Ne pas prendre de dose double pour compenser la prise oubliée.

#### Sujets âgés

Il convient d'évaluer la fonction rénale chez les sujets âgés avant d'instaurer un traitement par Fampridine Accord. Il est recommandé de contrôler la fonction rénale afin de détecter une éventuelle insuffisance rénale chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4)

#### Insuffisance rénale

Fampridine Accord est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fampridine chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Fampridine Accord doit être administré par voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas le couper, l'écraser, le dissoudre, le sucer ou le mâcher.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la fampridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant de la fampridine (4-aminopyridine).

Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie.

Patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

Utilisation concomitante de Fampridine Accord et de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques (OCT2) tels que la cimétidine.

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

#### Risque de crise d'épilepsie

Le traitement par la fampridine augmente le risque de survenue de crises d'épilepsie (voir rubrique 4.8).

Fampridine Accord doit être administré avec prudence en présence de tout facteur susceptible d'abaisser le seuil épileptogène.

Il convient d'interrompre le traitement par Fampridine Accord chez les patients présentant une crise d'épilepsie sous traitement.

## Insuffisance rénale

La fampridine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale. Les patients insuffisants rénaux présentent des taux plasmatiques de fampridine plus élevés, associés à un plus grand nombre d'effets indésirables, en particulier neurologiques. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant traitement et de la contrôler régulièrement pendant le traitement chez tous les patients (notamment chez les sujets âgés chez qui la fonction rénale peut être diminuée). On peut estimer la clairance de la créatinine au moyen de la formule de Cockcroft-Gault.

La prudence s'impose lorsque Fampridine Accord est prescrit à des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou à des patients qui utilisent des médicaments substrats d'OCT2, comme, par exemple, le carvedilol, le propranolol et la metformine.

## Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, de graves réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, notamment) ont été rapportées ; la majorité de ces cas s'est produite dans le courant de la première semaine de traitement. Une attention particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, il convient d'interrompre le traitement par Fampridine Accord et de ne jamais le réinstaurer.

## Autres mises en garde et précautions

Fampridine Accord doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles du rythme cardiovasculaire ainsi que chez les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (ces effets sont survenus en cas de surdosage). Les informations concernant la sécurité chez ces patients sont limitées.

L'augmentation de l'incidence des étourdissements et des troubles de l'équilibre observés avec la fampridine peut conduire à un risque de chutes accru. De ce fait, les patients devraient utiliser une aide à la marche si nécessaire.

Dans les études cliniques, des taux faibles de leucocytes ont été observés chez 2,1 % des patients traités par la fampridine versus 1,9 % des patients recevant le placebo. Des infections ont été rapportées dans les études cliniques (voir rubrique 4.8), une augmentation du taux d'infections et une altération de la réponse immunitaire ne peuvent être exclues.

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

Les études d'interactions ont été réalisées chez l'adulte uniquement.

Le traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant de la fampridine (4-aminopyridine) est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

La fampridine est principalement éliminée par voie rénale, par sécrétion rénale active à 60 % (voir rubrique 5.2). L'OCT2 est le transporteur responsable de la sécrétion active de la fampridine. C'est pourquoi l'utilisation concomitante de la fampridine et de médicaments inhibant l'OCT2, tels que la cimétidine, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de la fampridine et de médicaments substrats de l'OCT2, par exemple, le carvedilol, le propranolol et la metformine (voir rubrique 4.4.).

Interféron : la fampridine a été administrée en même temps qu'un traitement par interféron-bêta : aucune interaction pharmacocinétique avec le médicament n'a été observée.

Baclofène : la fampridine a été administrée en même temps que le baclofène : aucune interaction pharmacocinétique avec le médicament n'a été observée.

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

### Grossesse

Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation de la fampridine chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par précaution, il est préférable de ne pas administrer Fampridine Accord chez la femme enceinte.

### Allaitement

On ne sait pas si la fampridine est excrétée dans le lait maternel ou dans le lait des animaux. Fampridine Accord n'est donc pas recommandé au cours de l'allaitement.

### Fertilité

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fécondité.

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

Fampridine Accord a un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car la fampridine peut provoquer des étourdissements.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la fampridine a été évaluée dans le cadre d'études cliniques contrôlées randomisées, d'études à long terme en ouvert et du suivi après la commercialisation.

Les effets indésirables identifiés sont principalement neurologiques et incluent : crises d'épilepsie, insomnies, anxiété, troubles de l'équilibre, étourdissements, paresthésies, tremblements, céphalées et asthénie. Ces effets sont dus à l'activité pharmacologique de la fampridine. L'effet indésirable rapporté avec l'incidence la plus élevée durant les études contrôlées versus placebo, menées chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant de la fampridine à la dose recommandée, a été une infection des voies urinaires (chez approximativement 12 % des patients).

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous, selon la classe de systèmes d'organes et la fréquence absolue. En ce qui concerne la fréquence, l'effet indésirable est défini comme étant : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par gravité décroissante.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires <sup>1</sup> Grippe <sup>1</sup> Rhinopharyngite <sup>1</sup> Infection virale <sup>1</sup>	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie Angioœdème Hypersensibilité	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété	Fréquent Fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissements Céphalées Troubles de l'équilibre Vertige Paresthésies Tremblements Crises d'épilepsie <sup>2</sup> Névralgie du trijumeau <sup>3</sup>	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations Tachycardie	Fréquent Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension <sup>4</sup>	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Douleur laryngo-pharyngée	Fréquent Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Constipation Dyspepsie	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée transitoire Urticaire	Peu fréquent Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Gêne thoracique <sup>2</sup>	Fréquent Peu fréquent

<sup>1</sup>Voir rubrique 4.4.

<sup>2</sup>Voir rubriques 4.3 et 4.4.

<sup>3</sup>Inclut à la fois les symptômes *de novo* et l'exacerbation d'une névralgie du trijumeau existante.

<sup>4</sup>Ces symptômes ont été observés dans le contexte de l'hypersensibilité.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Hypersensibilité*

Depuis la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées (anaphylaxie, notamment) elles s'accompagnaient de l'un ou de plusieurs des symptômes suivants : dyspnée, gêne thoracique, hypotension, angioœdème, éruption cutanée transitoire et urticaire. Pour plus de précisions sur les réactions d'hypersensibilité, se référer aux rubriques 4.3 et 4.4.

#### 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

### Symptômes

Les symptômes aigus de surdosage avec la fampridine correspondent à une hyper-stimulation du système nerveux central et incluent : confusion, trémulation, sueurs profuses, crise d'épilepsie et amnésie.

Les effets indésirables affectant le système nerveux central déclenchés par de fortes doses de 4-aminopyridine incluent : étourdissements, confusion, crises d'épilepsie, état de mal épileptique, mouvements involontaires et choréo-athétosiques. D'autres effets indésirables à fortes doses ont inclus des cas d'arythmies cardiaques (par exemple tachycardies supraventriculaires et bradycardies) et tachycardie ventriculaire résultant d'un éventuel allongement du segment QT. Des cas d'hypertension ont également été notifiés.

### Prise en charge

En cas de surdosage, les patients doivent recevoir une prise en charge adaptée. Les crises d'épilepsie répétées doivent être traitées par des benzodiazépines, de la phénytoïne ou d'autres traitements antiépileptiques appropriés.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX07.

#### Effets pharmacodynamiques

La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques. En bloquant les canaux potassiques, la fampridine réduit le courant ionique à travers ces canaux, et par conséquent prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés ainsi que la fonction neurologique. En améliorant la formation du potentiel d'action, la fampridine pourrait améliorer la conduction dans le système nerveux central.

#### Efficacité et sécurité clinique

Trois études de phase III, randomisées, en double insu versus placebo (MS-F203, MS-F204 et 218MS305) ont été réalisées. Le pourcentage de répondeurs était indépendant du traitement immunomodulateur concomitant (incluant interférons, acétate de glatiramère, fingolimod et natalizumab). La dose de fampridine était de 10 mg 2 fois par jour.

#### Études MS-F203 et MS-F204

Le critère d'évaluation principal des études MS-F203 et MS-F204 était le taux de répondeurs pour la vitesse de marche, mesurée par l'épreuve chronométrée sur 8 mètres (Timed 25-foot Walk - T25FW). Un répondeur était défini comme un patient dont la vitesse de marche était augmentée lors d'au moins trois des quatre visites effectuées durant la période en double aveugle, comparativement à la valeur maximale mesurée lors des cinq visites sans traitement.

Un pourcentage significativement plus important de patients traités par fampridine était répondeur au traitement, comparé aux patients sous placebo (MS-F203 : 34,8 % vs. 8,3 %,  $p < 0,001$  ; MS-F204 : 42,9 % vs. 9,3 %,  $p < 0,001$ ).

La vitesse de marche des patients répondeurs à la fampridine était augmentée en moyenne de 26,3 %, versus 5,3 % dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) (MS-F203) et de 25,3 % versus 7,8 % ( $p < 0,001$ ) (MS-F204). L'amélioration est apparue rapidement après l'instauration du traitement par fampridine (après quelques semaines).

Des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la marche ont été observées, en utilisant l'échelle évaluant la marche dans la sclérose en plaques (échelle MSWS-12 à 12 items).

Tableau 1 : études MS-F203 et MS-F204

ÉTUDE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridine 10 mg 2 fois/jour	Placebo	Fampridine 10 mg 2 fois/jour
Nombre de sujets	72	224	118	119
<b>Amélioration confirmée</b>	<b>8.3%</b>	<b>34.8%</b>	<b>9.3%</b>	<b>42.9%</b>
Différence		<b>26.5%</b>		<b>33.5%</b>
IC <sub>95%</sub>		17.6%, 35.4%		23.2%, 43.9%
Valeur p		< 0.001		< 0.001
<b>Amélioration ≥ 20%</b>	11.1%	31.7%	15.3%	34.5%
Différence		20.6%		19.2%
IC <sub>95%</sub>		11.1%, 30.1%		8.5%, 29.9%
Valeur p		< 0.001		< 0.001
Vitesse de marche (pieds/seconde)	Ft per sec	Ft per sec	Ft per sec	Ft per sec
Valeur initiale	2.04	2.02	2.21	2.12
Valeur sous traitement	2.15	2.32	2.39	2.43
Variation	0.11	0.30	0.18	0.31
Différence		0.19		0.12
Valeur p		0.010		0.038
Variation moyenne %	5.24	13.88	7.74	14.36
Différence		8.65		6.62
Valeur p		< 0.001		0.007
Score MSWS-12 (moyenne, écart-type)				
Valeur initiale	69.27 (2.22)	71.06 (1.34)	67.03 (1.90)	73.81 (1.87)
Valeur moyenne	-0.01 (1.46)	-2.84 (0.878)	0.87 (1.22)	-2.77 (1.20)
Différence		2.83		3.65
Valeur p		0.084		0.021
LEMMT (moyenne, sem) (test manuel de la force musculaire des membres inférieurs)				
Valeur initiale	3.92 (0.070)	4.01 (0.042)	4.01 (0.054)	3.95 (0.053)
Variation moyenne	0.05 (0.024)	0.13 (0.014)	0.05 (0.024)	0.10 (0.024)
Différence		0.08		0.05
Valeur p		0.003		0.106
Score d'Ashworth (test de spasticité musculaire)				
Valeur initiale	0.98 (0.078)	0.95 (0.047)	0.79 (0.058)	0.87 (0.057)
Variation moyenne	-0.09 (0.037)	-0.18 (0.022)	-0.07 (0.033)	-0.17 (0.032)

ÉTUDE*	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampridine 10 mg 2 fois/jour	Placebo	Fampridine 10 mg 2 fois/jour
Différence	0.10		0.10	
Valeur p	0.021		0.015	

#### Étude 218MS305

L'étude 218MS305 a été menée chez 636 patients atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche. La durée du traitement en double aveugle était de 24 semaines, avec une période de suivi de 2 semaines après le traitement. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration de la capacité de marche, mesurée comme le pourcentage de patients obtenant sur 24 semaines une amélioration moyenne  $\geq 8$  points du score MSWS-12 par rapport au score initial. Dans cette étude, il a été observé une différence entre traitements statistiquement significative, avec un pourcentage plus élevé de patients présentant une amélioration de la capacité de marche dans le groupe traité par fampridine que dans le groupe recevant le placebo (risque relatif de 1,38 [IC à 95 % : 1,06 ; 1,70]). Les améliorations sont généralement apparues dans les deux à quatre semaines suivant l'instauration du traitement et ont disparu dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement.

Les patients traités par fampridine ont également présenté une amélioration statistiquement significative du score du test chronométré de lever d'une chaise Timed Up and Go (TUG), une mesure de l'équilibre statique et dynamique et de la mobilité physique. Pour ce critère d'évaluation secondaire, le pourcentage de patients ayant obtenu sur une période de 24 semaines une amélioration moyenne  $\geq 15$  % de la vitesse par rapport au test TUG réalisé lors de l'inclusion a été plus élevé dans le groupe traité par fampridine que dans le groupe recevant le placebo. La différence avec l'échelle d'évaluation de l'équilibre Berg Balance Scale (BBS ; une mesure de l'équilibre statique) n'était pas statistiquement significative.

De plus, par rapport aux patients recevant le placebo, les patients traités par fampridine ont présenté une amélioration moyenne statistiquement significative du score du domaine physique de l'échelle d'évaluation de l'impact de la sclérose en plaques Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) par rapport au score initial (différence de la MMC -3,31,  $p < 0,001$ ).

*Tableau 2 : Étude 218MS305*

Sur 24 semaines	Placebo N = 318*	Fampridine 10 mg 2 fois par jour N = 315*	Différence (IC à 95 %) Valeur p
Pourcentage de patients présentant une amélioration moyenne $\geq 8$ points du score MSWS-12 par rapport au score initial	34 %	43 %	Différence de risque : 10,4 % (3 % ; 17,8 %) 0,006
<b>Score MSWS-12</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	65,4 -2,59	63,6 -6,73	MMC : -4,14 (-6,22 ; -2,06) < 0,001

<b>TUG</b> Pourcentage de patients présentant une amélioration moyenne $\geq$ 15 % de la vitesse au test TUG	35 %	43 %	Différence de risque : 9,2 % (0,9 % ; 17,5 %) 0,03
<b>TUG</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	27,1 -1,94	24,9 -3,3	MMC : -1,36 (-2,85 ; 0,12) < 0,07
<b>Score MSIS-29 domaine physique</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	55,3 -4,68	52,4 -8,00	MMC : -3,31 (-5,13 ; -1,50) < 0,001
<b>Score BBS</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	40,2 1,34	40,6 1,75	MMC : 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

\* Population en intention de traiter = 633 ; MMC = moyenne des moindres carrés

L'Agence européenne du médicament a renoncé à l'obligation de soumission des résultats d'études du médicament de référence contenant de la fampridine dans tous les sous-groupes de population pédiatrique traitée pour une sclérose en plaques et ayant des difficultés pour marcher (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Avec les formes pharmaceutiques à libération immédiate pour la voie orale, la fampridine est absorbée rapidement et complètement au niveau gastro-intestinal. La fampridine a un index thérapeutique étroit. La biodisponibilité absolue des comprimés à libération prolongée de fampridine n'a pas été évaluée mais la biodisponibilité relative (comparée à une solution orale aqueuse) est de 95 %. Toutefois, l'absorption est plus lente à partir du comprimé à libération prolongée de fampridine aboutissant à un pic de concentration plus faible et retardé, sans modification de l'absorption globale.

La prise alimentaire concomitante ne modifie pas notablement la biodisponibilité de la fampridine. La fraction absorbée est marginalement réduite de 2 à 7 % (pour une dose de 10 mg). Cependant, la C<sub>max</sub> augmente de 15 à 23 %. Puisqu'il existe de façon évidente une relation entre C<sub>max</sub> et les effets indésirables liés à la dose, il est recommandé de prendre la fampridine en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

### Distribution

La fampridine est un médicament liposoluble traversant facilement la barrière hémato-encéphalique. La fampridine est principalement non liée aux protéines plasmatiques (la fraction liée varie entre 3 et 7 % dans le plasma humain). Le volume de distribution de la fampridine est d'environ 2,6 l/kg. La fampridine n'est pas un substrat pour la P-glycoprotéine.

### Biotransformation

Chez l'homme, la fampridine est métabolisée par oxydation en 3-hydroxy-4-aminopyridine puis conjuguée par la suite pour donner le 3-hydroxy-4-aminopyridine-sulfate. In vitro, aucune activité

pharmacologique des métabolites de la fampridine n'a été mise en évidence sur les canaux potassiques sélectionnés.

La 3-hydroxylation de la fampridine en 3-hydroxy-4-aminopyridine par les microsomes hépatiques humains semble être catalysée par l'enzyme 2E1 du cytochrome P450 (CYP2E1). Il existe des preuves d'inhibition directe du CYP2E1 par la fampridine à 30 µM (12 % d'inhibition environ), ce qui équivaut à environ 100 fois la concentration plasmatique moyenne de la fampridine observée avec le comprimé à 10 mg.

Le traitement de cultures d'hépatocytes humains par la fampridine a eu peu ou pas d'effet sur l'induction de l'activité des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

### Élimination

La principale voie d'élimination de la fampridine est l'excrétion rénale, 90 % environ de la dose étant retrouvés dans les urines sous la forme inchangée dans les 24 heures. La clairance rénale de la fampridine (CLR 370 ml/min) est considérablement plus importante que le taux de filtration glomérulaire puisqu'il existe une filtration glomérulaire de la fampridine et également une sécrétion active par le transporteur rénal OCT2. L'excrétion fécale concerne moins de 1 % de la dose administrée.

La pharmacocinétique de la fampridine est linéaire (proportionnelle à la dose) avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 6 heures. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et, plus faiblement, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose. Lorsque la fampridine a été administrée à la dose recommandée chez des patients à fonction rénale normale, il n'a pas été observé de signes cliniques traduisant une accumulation de la fampridine. Chez les insuffisants rénaux, l'accumulation de la fampridine varie selon le degré d'insuffisance rénale.

### Populations particulières

#### Sujets âgés

La fampridine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins et, compte-tenu de la diminution de la clairance de la créatinine avec l'âge, il est recommandé de surveiller la fonction rénale des patients âgés (voir rubrique 4.2).

#### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

#### Patients présentant une insuffisance rénale

La fampridine est principalement éliminée par les reins sous forme inchangée ; il convient donc d'évaluer la fonction rénale des patients chez qui celle-ci pourrait être altérée. Les patients présentant une insuffisance rénale légère pourraient présenter des concentrations de fampridine 1,7 à 1,9 fois plus importantes que celles des patients à fonction rénale normale. Ne pas administrer Fampridine Accord chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études de toxicité après administration orale répétées de fampridine ont été réalisées chez plusieurs espèces animales.

Les effets indésirables après administration orale de la fampridine se sont manifestés rapidement, le plus souvent dans les 2 premières heures suivant la prise. Les signes cliniques survenus après administration unique de fortes doses ou administrations répétées de doses plus faibles étaient

semblables chez toutes les espèces étudiées et comportaient : tremblements, convulsions, ataxie, dyspnée, pupilles dilatées, prostration, vocalisation anormale, accélération de la respiration et hypersalivation. On a également observé des anomalies de la marche ainsi qu'une hyperexcitabilité. Ces signes étaient attendus et sont dus à une augmentation des effets pharmacologiques de la fampridine. De plus, des cas isolés d'obstruction des voies urinaires ayant été fatales ont été observés chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas encore élucidée, mais un lien de causalité avec la fampridine ne peut être exclu.

Les études de reproduction chez le rat et le lapin, ont montré une réduction du poids et de la viabilité des fœtus et des nouveau-nés après administration de doses maternotoxiques de fampridine chez la mère. Cependant, aucun risque accru de malformations ou d'effets délétères sur la fécondité n'a été observé.

Dans une série d'études *in vitro* et *in vivo*, la fampridine n'a pas montré de pouvoir mutagène, clastogène ou carcinogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Hypromellose (E464)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Cellulose microcristalline (E460)

Stéarate de magnésium (E572)

#### Pelliculage

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171) Macrogol (E1521)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Boîtes de plaquettes de doses unitaires perforées en aluminium/aluminium contenant 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelone, 08039  
Espagne

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

EU/1/20/1477/001  
EU/1/20/1477/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 24 septembre 2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

Accord Healthcare Polska  
Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Malte

Laboratori Fundació DAU  
C/C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelone, Espagne

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**BOÎTE DE LA PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fampridine Accord 10 mg, comprimés à libération prolongée  
fampridine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 10 mg de fampridine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés à libération prolongée  
28 x 1 comprimés à libération prolongée  
56 x 1 comprimés à libération prolongée

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

Voie orale.

**Lire la notice avant utilisation.**

**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 PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll e Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelone, 08039  
Espagne

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

EU/1/20/1477/001  
EU/1/20/1477/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fampridine Accord

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

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fampridine Accord 10 mg, comprimés à libération prolongée  
fampridine

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

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Attendre 12 heures entre chaque comprimé

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Fampridine Accord 10 mg, comprimés à libération prolongée fampridine

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

#### **1. Qu'est-ce que Fampridine Accord et dans quel cas est-il utilisé**

Fampridine Accord est un médicament utilisé pour améliorer la marche des patients adultes (de 18 ans et plus) présentant des troubles de la marche associés à une sclérose en plaques (SEP). Dans la sclérose en plaques, l'inflammation détruit la gaine protectrice entourant les nerfs, provoquant ainsi une faiblesse musculaire, une raideur musculaire ainsi que des difficultés pour marcher.

La substance active de Fampridine Accord est la fampridine, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs des canaux potassiques ». Ils agissent en empêchant le potassium de sortir des cellules nerveuses endommagées par la SEP. Ce médicament agirait en normalisant la transmission des influx nerveux, améliorant ainsi votre marche.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fampridine Accord**

##### **Ne prenez jamais Fampridine Accord**

- si vous êtes **allergique** à la fampridine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez une **crise d'épilepsie** ou si vous en avez déjà eu une (également appelée crise comitiale ou convulsion épileptiforme).
- si votre médecin ou votre infirmier/ère vous a dit que vous avez des **problèmes rénaux** modérés ou sévères.
- si vous prenez un médicament appelé cimétidine.
- si vous **prenez tout autre médicament contenant de la fampridine**. Cela risque d'augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves.

**Informez votre médecin et ne prenez pas** Fampridine Accord si l'un des cas suivants s'applique à vous.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Fampridine Accord :

- si vous ressentez vos battements de cœur (*palpitations*)
- si vous êtes sujet(te) aux infections
- vous devriez utiliser une aide à la marche telle qu'une canne, si nécessaire
- parce que ce médicament risque de provoquer des étourdissements ou des troubles de l'équilibre ce qui pourrait augmenter le risque de chutes
- si vous présentez l'un de ces risques ou si vous prenez un médicament susceptible d'influer le risque de crise d'épilepsie (*convulsions*)
- si un médecin vous a dit que vous aviez des troubles rénaux légers.

**Informez votre médecin avant** de prendre Fampridine Accord si l'un de ces cas s'applique à vous.

## **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas Fampridine Accord à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans.

## **Personnes âgées**

Avant de commencer le traitement et pendant le traitement, il est possible que votre médecin vérifie le fonctionnement de vos reins.

## **Autres médicaments et Fampridine Accord**

**Informez votre médecin ou pharmacien** si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre **tout autre médicament.**

**Ne prenez pas Fampridine Accord en même temps qu'un autre médicament contenant de la fampridine.**

## **Autres médicaments pouvant modifier le fonctionnement des reins**

Votre médecin sera particulièrement prudent lorsque la fampridine est administrée en même temps qu'un autre médicament qui pourrait modifier la manière dont vos reins éliminent les médicaments, par exemple le carvedilol, le propranolol et la metformine.

## **Fampridine Accord avec des aliments et boissons**

Fampridine Accord doit être pris en dehors des repas ou à jeun (estomac vide).

## **Grossesse et allaitement**

**Si vous êtes enceinte** ou si vous envisagez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin avant** de prendre ce médicament.

Fampridine Accord n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Votre médecin pourra évaluer le bénéfice d'être traitée par Fampridine Accord et le risque pour votre enfant.

**Vous ne devez pas allaiter** pendant que vous prenez ce médicament.

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

Fampridine Accord peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car ce médicament peut provoquer des vertiges. Si cela vous arrive, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

### 3. Comment prendre Fampridine Accord

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. Le traitement par Fampridine Accord est uniquement disponible sur ordonnance et il doit être instauré et surveillé par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge de la SEP.

Votre médecin vous donnera une prescription initiale de 2 à 4 semaines. Après 2 à 4 semaines, le traitement sera réévalué.

#### La dose recommandée est :

**Un** comprimé le matin et **un** comprimé le soir (à 12 heures d'intervalle). Ne prenez pas plus de deux comprimés par jour. **Vous devez attendre 12 heures** avant de prendre un autre comprimé. Ne prenez pas les comprimés plus fréquemment que toutes les 12 heures.

**Avalez chaque comprimé entier**, avec un verre d'eau. Ne le coupez pas, ne le dissolvez pas, ne l'écrasez pas, ne le sucez pas et ne le mâchez pas. Cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.

#### Si vous avez pris plus de Fampridine Accord que vous n'auriez dû

**Contactez votre médecin immédiatement** si vous avez pris trop de comprimés.

Apportez la boîte de Fampridine Accord avec vous si vous allez voir votre médecin.

En cas de surdosage, il est possible que vous ayez des sueurs, des petits frissons (*tremblements*), des étourdissements que vous vous sentiez confus(e), que vous présentiez une perte de mémoire (*amnésie*) et que vous ayez des crises d'épilepsie (*convulsions*). Il est également possible que vous remarquiez d'autres effets non mentionnés dans cette notice.

#### Si vous oubliez de prendre Fampridine Accord

**Si vous oubliez de prendre un comprimé**, ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Vous devez **toujours attendre 12 heures** avant de prendre le comprimé suivant.

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

### 4. Effets indésirables éventuels

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

Ont été rapportées des crises d'épilepsie mais leur fréquence n'a pas été déterminée.

**Si vous avez une crise d'épilepsie, arrêtez de prendre Fampridine Accord** et parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous souffrez d'un ou de plusieurs symptômes de réaction allergique (*hypersensibilité*) suivants : gonflement du visage, de la bouche, des lèvres, de la gorge ou de la langue, rougeurs ou démangeaisons cutanées, oppression thoracique et problèmes respiratoires, **arrêtez de prendre Fampridine Accord** et **allez voir** immédiatement votre médecin.

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous, selon leur fréquence :

### **Effets indésirables très fréquents**

Peuvent affecter plus d'1 patient sur 10 :

- Infection des voies urinaires

### **Effets indésirables fréquents**

Peuvent affecter au plus 1 patient sur 10 :

- Troubles de l'équilibre
- Étourdissements
- Impression de « tête qui tourne » (*vertige*)
- Maux de tête
- Sensation de faiblesse et de fatigue
- Troubles du sommeil
- Anxiété
- Petits frissons (*tremblement*)
- Engourdissement ou picotement de la peau
- Mal de gorge
- Rhume (*rhinopharyngite*)
- Grippe
- Difficultés pour respirer (essoufflement)
- Envie de vomir (*nausées*)
- Vomissements
- Constipation
- Mal à l'estomac
- Douleurs dorsales
- Battements de cœur ressentis (*palpitations*)

### **Effets indésirables peu fréquents**

Peuvent affecter au plus 1 patient sur 100 :

- Crise d'épilepsie (*convulsions*)
- Réaction allergique (*hypersensibilité*)
- Apparition ou aggravation de douleurs névralgiques au niveau du visage (*névralgie du trijumeau*)
- Rythme cardiaque élevé (*tachycardie*)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à 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 Fampridine Accord**

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 la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

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 Fampridine Accord**

- **La substance active** est la fampridine.  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de fampridine.
- **Les autres composants** sont :
- Noyau du comprimé : hypromellose (E464), silice colloïdale anhydre (E551), cellulose microcristalline (E460), stéarate de magnésium (E572) ;
- Pelliculage : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521)

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

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, mesurant environ 13,1 x 8,1 mm, portant l'inscription « FH6 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Fampridine Accord 10 mg comprimés à libération prolongée est conditionné en boîtes de plaquettes de doses unitaires perforées contenant 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelone, 08039  
Espagne

### **Fabricant**

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park, Paola PLA3000, Malte

Laboratori Fundació DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelone, Espagne

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

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