

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>Taro-Fampridine

Comprimé de fampridine à libération prolongée

10 mg

Inhibiteur des canaux potassiques

Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date de préparation : 5 novembre 2018

N° de contrôle de la présentation : 212539

## TABLE DES MATIÈRES

|   |    |
|---|----|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ ..... | 3  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                     | 3  |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....                                | 3  |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 3  |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....                                | 4  |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....   | 9  |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                | 14 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....                                  | 16 |
| SURDOSAGE .....   | 17 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                     | 18 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....                                     | 20 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION .....             | 20 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                | 20 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....                    | 21 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                              | 21 |
| ESSAIS CLINIQUES.....   | 22 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....                                     | 24 |
| TOXICOLOGIE .....   | 25 |
| RÉFÉRENCES .....  | 27 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....             | 28 |

PrTaro-Fampridine  
Comprimé à libération prolongée de fampridine  
10 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et concentration                                      | Ingrédients non médicinaux importants sur le plan clinique  |
|-----------------------|--|---|
| Orale                 | Comprimés à libération prolongée, 10 mg de fampridine par comprimé | <i>Pour une liste complète, consulter la section intitulée <b>Présentation, composition et conditionnement</b>.</i> |

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Taro-Fampridine (fampridine) en comprimés à libération prolongée est indiqué pour améliorer la marche chez les adultes atteints de la sclérose en plaques (SEP) qui présentent une altération de la marche (score de 3,5 à 7 à l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke). Le traitement doit être prescrit pour une période initiale de 4 semaines au maximum, et il faut vérifier si la démarche du patient s'est améliorée pendant cette période (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pour prescrire Taro-Fampridine, il faut avoir de l'expérience dans la prise en charge de la sclérose en plaques, connaître le profil d'efficacité et d'innocuité de la fampridine et être en mesure de discuter des risques et avantages du traitement avec les patients, ou il faut avoir consulté des cliniciens remplissant ces critères.

#### Gériatrie (> 65 ans) :

Il est conseillé d'évaluer la fonction rénale chez les patients âgés avant l'instauration du traitement par Taro-Fampridine, puis de la vérifier régulièrement par la suite. L'utilisation de Taro-Fampridine en présence de toute atteinte rénale (légère, modérée ou grave) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

#### Pédiatrie (< 18 ans) :

On n'a pas évalué l'innocuité ni l'efficacité de la fampridine chez les patients de moins de 18 ans. Taro-Fampridine n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

### CONTRE-INDICATIONS

Taro-Fampridine (fampridine) en comprimés à libération prolongée est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Des réactions d'hypersensibilité, notamment des cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke, ont été observées chez des patients traités par la fampridine. Par conséquent, Taro-Fampridine est contre-indiqué chez les personnes qui présentent des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à toute autre composante de la préparation ou du contenant. La liste complète des ingrédients se trouve sous la rubrique **PRÉSENTATION**,

**COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.** Voir aussi les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation.**

- chez les personnes prenant déjà une préparation de 4-aminopyridine composée ou d'autres formes de fampridine;
- en présence d'une atteinte rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine  $\leq 80$  mL/min) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Atteinte rénale**);
- chez les personnes présentant des antécédents de crises convulsives ou un trouble convulsif actuel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Crises convulsives**);
- chez les personnes prenant des inhibiteurs de la protéine rénale OCT2 (transporteur 2 de cations organiques), notamment la cimétidine et la quinidine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Transporteur 2 de cations organiques (OCT2)**).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **RÉSUMÉ DES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES À PRENDRE AVANT L'INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR TARO-FAMPRIDINE ET PENDANT LE TRAITEMENT**

- Taro-Fampridine (fampridine) doit s'employer sous la surveillance d'un clinicien ayant de l'expérience dans le traitement de la sclérose en plaques et connaissant le profil d'innocuité et d'efficacité de Taro-Fampridine.
- Il faut éviter d'administrer une dose supérieure à la dose recommandée en raison du risque accru de crises convulsives (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Une atteinte rénale et la prise concomitante de certains médicaments figurent parmi les facteurs pouvant entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fampridine. Par conséquent, ces deux facteurs accroissent le risque de crises convulsives (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke, ont été observées chez des patients traités par la fampridine. Dans plusieurs cas, ces réactions sont survenues après la première dose. Les réactions d'hypersensibilité ont parfois pris la forme d'anaphylaxie, d'œdème de Quincke, d'hypotension, de tachycardie, d'enflure de la langue, de dyspnée et d'urticaire. Il faut renseigner les patients sur les signes et symptômes d'une réaction allergique grave (démangeaison, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, etc.). Il faut conseiller aux patients d'obtenir du secours dès l'apparition de tout signe ou symptôme de ce genre.

### **Généralités**

Il est déconseillé d'administrer les comprimés à libération prolongée Taro-Fampridine (fampridine) à raison de doses plus élevées que la dose recommandée de 10 mg deux fois par jour. Il faut prendre un comprimé de 10 mg le matin et un comprimé de 10 mg le soir. Il est conseillé de les prendre à 12 heures d'intervalle. L'utilisation de la fampridine est associée à un risque accru de crises convulsives. Lors des études cliniques, on a observé une augmentation du risque de crises

convulsives liée à la dose quand les doses de fampridine administrées étaient supérieures à la posologie recommandée de 10 mg deux fois par jour. Dans le cadre d'études de prolongation ouvertes menées auprès de patients atteints de la SEP, la fréquence des crises convulsives pendant le traitement par la fampridine à raison de 15 mg deux fois par jour (1,7 cas pour 100 années-personnes) a été plus du quadruple de la fréquence observée dans le groupe recevant 10 mg deux fois par jour (0,4 cas pour 100 années-personnes) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Crises convulsives**).

### **Atteinte rénale**

La fampridine est principalement excrétée par les reins sous forme inchangée. Les patients présentant une atteinte rénale sont sujets à une élévation des concentrations plasmatiques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières, Insuffisance rénale**), qui a été associée à une augmentation des réactions indésirables, notamment des effets neurologiques. Étant donné qu'il faudrait prescrire à ces patients une posologie inférieure à 10 mg deux fois par jour et que Taro-Fampridine est uniquement offert en comprimés dosés à 10 mg, l'utilisation de Taro-Fampridine est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale légère, modérée ou grave [clairance de la créatinine (ClCr) ≤ 80 mL/min] (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement, puis de la vérifier régulièrement pendant le traitement et ce, chez tous les patients. La formule Cockcroft-Gault permet de calculer la clairance de la créatinine (multiplier par 0,85 dans le cas des femmes) :

$$ClCr \text{ (clairance de la créatinine)} = \frac{(140 - \text{âge (années)}) \times \text{Poids (kg)}}{\text{créatininémie (mg / dl)} \times 72}$$

La prudence est de mise si Taro-Fampridine est prescrit en association avec des médicaments ou des préparations médicinales pouvant exercer un effet important sur la fonction rénale, notamment les substrats de la protéine OCT2, tels que les bêta-bloquants (carvédilol, pindolol, propranolol), la procainamide, la metformine, la ranitidine et la varénicline. Les inhibiteurs de la protéine OCT2, y compris la cimétidine et la quinidine, sont contre-indiqués (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Crises convulsives**

Lors des études cliniques, on a observé une augmentation du risque de crises convulsives liée à la dose quand les doses de fampridine administrées étaient supérieures à la posologie recommandée. C'est pourquoi il ne faut pas dépasser la dose quotidienne totale recommandée, soit 10 mg deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle.

L'utilisation de Taro-Fampridine est contre-indiquée chez les personnes présentant des antécédents de crises convulsives ou un trouble convulsif actuel.

Il faut évaluer le risque de crises convulsives chez tous les patients avant l'instauration d'un traitement par Taro-Fampridine, en obtenant une anamnèse complète du patient. Le médecin devra proscrire un traitement par Taro-Fampridine s'il juge que le patient présente un risque élevé de crises convulsives (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Par ailleurs, le risque de crises convulsives augmente en présence d'une atteinte rénale, à cause d'une clairance réduite de la fampridine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE**

**CLINIQUE, Populations particulières, Insuffisance rénale**). Par conséquent, l'évaluation du risque de crises convulsives doit inclure une évaluation de la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement par Taro-Fampridine. L'utilisation de Taro-Fampridine chez les patients présentant une atteinte rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine < 80 mL/min) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration de Taro-Fampridine commande la prudence en présence de facteurs susceptibles d'abaisser le seuil convulsif.

Il faut cesser l'administration de Taro-Fampridine immédiatement si une crise convulsive survient pendant le traitement et dans ces cas, la réinstauration du traitement est déconseillée.

Selon les données des études épidémiologiques publiées, la prévalence des crises convulsives est plus élevée dans les antécédents de la population atteinte de la SEP que dans la population générale (2 à 4 % par rapport à 0,5 à 1 %). Cette prévalence augmente avec l'âge et en présence d'une maladie évolutive. Dans la population atteinte de la SEP, on a signalé un taux d'incidence de fond des premières crises convulsives de 0,2 à 0,6 cas par tranche de 100 années-personnes. Lors d'une étude ouverte où les patients atteints de la SEP ont reçu la fampridine à raison d'un comprimé de 10 mg deux fois par jour, l'incidence des crises convulsives observée sur plus de 1 200 années-personnes d'exposition concorde avec l'incidence de fond prévue (0,41 cas pour 100 années-personnes).

Lors d'études contrôlées par placebo auprès de sujets atteints de la SEP, les crises convulsives n'ont pas été plus fréquentes chez les patients traités par la fampridine à 10 mg deux fois par jour que chez les sujets recevant le placebo (1/532 [0,19 %] contre 1/249 [0,4 %], respectivement).

Étant donné qu'on avait observé des crises convulsives lors de l'utilisation de la forme composée de la fampridine et des préparations à libération immédiate, les essais cliniques ont été conçus de façon à exclure les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou épileptiformes. Les données sur l'innocuité tirées des essais contrôlés ont démontré qu'à la dose thérapeutique recommandée (10 mg deux fois par jour), le risque de crises convulsives associé à la fampridine n'était pas plus élevé que dans le groupe sous placebo.

#### **Administration concomitante d'autres formes de 4-aminopyridine**

L'administration concomitante d'autres formes de 4-aminopyridine (4-AP, fampridine) est contre-indiquée puisque l'ingrédient actif est le même (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les patients doivent cesser de prendre tout produit contenant de la 4-aminopyridine avant l'instauration d'un traitement par Taro-Fampridine, afin de réduire le risque d'effets indésirables liés à la dose.

#### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir **Partie II, Toxicologie**.

#### **Système cardiovasculaire**

Troubles de conduction cardiaque

Étant donné que Taro-Fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques, il doit être administré avec prudence dans le cas des patients présentant des symptômes cardiovasculaires d'arythmie et de troubles de conduction cardiaque sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (ces effets ont été observés en présence de surdosage). Les données sur l'innocuité chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sont limitées, car ces patients ont été exclus des essais cliniques.

## Système immunitaire

Lors des études cliniques, on a observé une leucocytémie peu élevée chez 2,1 % des patients sous fampridine et chez 1,9 % des patients sous placebo. Les infections observées lors des études cliniques sont indiquées ci-après (tableau 1). On ne peut exclure une augmentation du taux d'infections et une altération de la réponse immunitaire.

**Tableau 1: Infections et infestations**

|   | Études contrôlées par placebo 202/203/204 |                                      |  |
|---|---|--------------------------------------|--|
|   | Placebo<br>(n = 238)                      | Fampridine<br>10 mg BID<br>(n = 400) | EI <sup>a</sup> survenus en cours de<br>traitement à une fréquence<br>≥ 1 % avec la fampridine<br>par rapport au placebo |
| Infections et infestations<br>(202/203/204) | <b>59 (24,8 %)</b>                        | <b>124 (31,0 %)</b>                  | <b>6,2 %</b>   |
| Gastro-entérite virale                      | 4 (1,7 %)                                 | 6 (1,5 %)                            | -  |
| Grippe                                      | 0 (0 %)                                   | 6 (1,5 %)                            | 1,5 %  |
| Rhinopharyngite                             | 4 (1,7 %)                                 | 14 (3,5 %)                           | 1,8 %  |
| Pneumonie                                   | 1 (0,4 %)                                 | 4 (1,0 %)                            | -  |
| Sinusite                                    | 8 (3,4 %)                                 | 6 (1,5 %)                            | -  |
| Infection des voies respiratoires           | 15 (6,3 %)                                | 20 (5,0 %)                           | -  |
| Infection urinaire                          | 20 (8,4 %)                                | 48 (12,0 %)                          | 3,6 %  |
| Infection virale                            | 1 (0,4 %)                                 | 6 (1,5 %)                            | 1,1 %  |

<sup>a</sup> EI = Effets indésirables

## Troubles neurologiques

### Étourdissements et trouble de l'équilibre

La fréquence accrue des cas d'étourdissements et des problèmes d'équilibre associée au traitement par la fampridine peut donner lieu à une augmentation du risque de chutes. Les patients qui utilisent des aides à la marche doivent continuer à s'en servir au besoin.

### Exacerbation de la névralgie faciale

Depuis la commercialisation de la fampridine, une exacerbation de la névralgie faciale a été signalée chez des patients atteints de la SEP qui prenaient la fampridine et qui présentaient des antécédents de névralgie faciale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation**). Dans la majorité des cas, l'épisode est survenu dans le premier mois suivant l'instauration du traitement par la fampridine et les symptômes se sont atténués ou résolus après l'arrêt du traitement par la fampridine, avec ou sans traitement pharmacologique de la névralgie faciale. Certains patients auxquels on a administré une pharmacothérapie pour l'aggravation de la névralgie faciale ont eu besoin de doses plus élevées pour maîtriser les symptômes que les doses qui avaient été efficaces dans le passé.

## Risques en milieu de travail

L'utilisation de ce médicament occasionne parfois des étourdissements ou de la fatigue. Il faut donc conseiller aux patients sensibles d'éviter les activités exigeant la vivacité d'esprit et la coordination motrice jusqu'à ce que leur réponse au médicament ait été bien établie.

### **Appareil génito-urinaire**

Lors des essais cliniques contrôlés, on a signalé une fréquence plus élevée d'infections urinaires chez les sujets sous fampridine (12 %) que chez ceux sous placebo (8 %). Le mécanisme sous-jacent n'est pas entièrement élucidé mais on soupçonne que la fampridine aurait un effet sur l'innervation sensorielle, motrice ou sensorimotrice de la vessie. Souvent, les cas d'infection urinaire signalés étaient fondés sur les symptômes d'une infection urinaire sans avoir été confirmés par une analyse des urines ou par les résultats d'une culture. Habituellement, les infections urinaires signalées étaient passagères et d'intensité modérée.

### **Renseignements à communiquer au patient**

Il faut transmettre au patient les renseignements et conseils suivants :

- Taro-Fampridine doit se prendre exactement tel que prescrit, soit un comprimé de 10 mg le matin et un comprimé de 10 mg le soir. Il faut prendre les doses à 12 heures d'intervalle.
- Il faut éviter de prendre une dose supplémentaire si on a sauté une dose.
- Il y a un risque de crises convulsives lié à la dose. Il faut cesser de prendre Taro-Fampridine si une crise convulsive se produit.
- Une dysfonction rénale fait augmenter les concentrations plasmatiques de fampridine, ce qui peut accroître le risque de crises convulsives. Signalez au patient que la coadministration de certains médicaments ou produits médicinaux, notamment les bêtabloquants (carvédilol, pindolol, propranolol), la procainamide, la metformine, la ranitidine et la varénicline, peut avoir un effet sur la fonction rénale.
- Dans les 4 premières semaines du traitement par Taro-Fampridine, il faut vérifier si la capacité de marcher s'est améliorée. Si aucun effet bénéfique n'est observé pendant cette période, il faut mettre fin au traitement.
- Il faut renseigner les patients sur les signes et symptômes d'une réaction allergique grave (démangeaison, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, etc.). Il faut conseiller aux patients d'obtenir du secours dès l'apparition de tout signe ou symptôme de ce genre.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** L'emploi de fampridine chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées. Advenant une grossesse, le traitement par Taro-Fampridine ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

L'administration de la fampridine à des animaux gravides à des doses équivalant à 6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 20 mg/jour a donné lieu à une diminution de la viabilité et de la croissance de la progéniture (voir **TOXICOLOGIE**).

**Femmes qui allaitent :** On ignore si la fampridine passe dans le lait humain. Vu que de nombreux



médicaments passent dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, l'administration de Taro-Fampridine est déconseillée pendant l'allaitement.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** On n'a pas évalué l'innocuité ni l'efficacité de la fampridine chez les patients de moins de 18 ans. Taro-Fampridine n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les études cliniques portant sur la fampridine ne comptaient pas suffisamment de patients de plus de 65 ans pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, il est conseillé d'évaluer la fonction rénale chez ces patients avant l'instauration du traitement par Taro-Fampridine, puis de la vérifier régulièrement par la suite.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

La clairance de la fampridine est réduite chez les patients présentant une dysfonction rénale et sa corrélation avec la clairance de la créatinine est importante. C'est pourquoi il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement, puis de la vérifier régulièrement pendant le traitement et ce, chez tous les patients susceptibles de présenter une fonction rénale réduite (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale, Populations particulières** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Survol des effets indésirables**

Dans le cadre des études cliniques précédant la commercialisation du produit, 1075 patients ont été traités par la fampridine pendant au moins 12 semaines, 819 l'ont reçu pendant six mois, 628 pendant au moins un an et 526 pendant au moins deux ans.

Les effets indésirables observés étaient principalement neurologiques et liés à l'excitation du système nerveux. Les effets relevés comprenaient les suivants : crises convulsives, insomnie, anxiété, trouble de l'équilibre, étourdissements, paresthésies, tremblements, céphalées et asthénie, ce qui concorde avec l'action pharmacologique de la fampridine. Lors des études contrôlées par placebo où on avait administré la fampridine à la dose recommandée à des patients atteints de la sclérose en plaques, l'effet indésirable signalé le plus fréquemment a été l'infection urinaire (chez environ 12 % des patients sous fampridine, et chez 8 % des patients sous placebo).

### **Effets indésirables au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont réalisées dans des conditions très précises, il est possible que le taux d'effets indésirables observé ne reflète pas le taux que l'on observe dans la pratique; en outre, il ne faut pas comparer ce taux à ceux que l'on observe dans des études cliniques portant sur d'autres médicaments. L'information relative aux effets secondaires observés dans des études cliniques est utile lorsqu'il s'agit de reconnaître les effets indésirables liés à un médicament et de connaître leur fréquence approximative.*

Le [tableau 2](#) énumère les effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients atteints de SEP traités par la fampridine et à une fréquence plus élevée que chez les sujets sous placebo dans les études cliniques contrôlées.

**Tableau 2 : Effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients atteints de SEP traités par la fampridine et à une fréquence plus élevée d'au moins 1 % dans le groupe sous fampridine que dans le groupe sous placebo**

| <b>Effet indésirable</b>  | <b>Placebo<br/>n = 238</b> | <b>Fampridine à 10 mg deux fois par jour<br/>n = 400</b> |
|---------------------------|----------------------------|--|
| Infection urinaire        | 20 (8,4 %)                 | 48 (12,0 %)  |
| Insomnie                  | 9 (3,8 %)                  | 35 (8,8 %)   |
| Étourdissements           | 10 (4,2 %)                 | 29 (7,3 %)   |
| Céphalées                 | 9 (3,8 %)                  | 28 (7,0 %)   |
| Nausées                   | 6 (2,5 %)                  | 28 (7,0 %)   |
| Asthénie                  | 9 (3,8 %)                  | 27 (6,8 %)   |
| Dorsalgie                 | 5 (2,1 %)                  | 20 (5,0 %)   |
| Trouble de l'équilibre    | 3 (1,3 %)                  | 19 (4,8 %)   |
| Paresthésies              | 6 (2,5 %)                  | 16 (4,0 %)   |
| Rhinopharyngite           | 4 (1,7 %)                  | 14 (3,5 %)   |
| Constipation              | 5 (2,1 %)                  | 13 (3,3 %)   |
| Douleur pharyngo-laryngée | 2 (0,8 %)                  | 8 (2,0 %)  |
| Dyspepsie                 | 2 (0,8 %)                  | 8 (2,0 %)  |
| Vomissements              | 1 (0,4 %)                  | 7 (1,8 %)  |
| Anxiété                   | 1 (0,4 %)                  | 6 (1,5 %)  |
| Grippe                    | 0 (0 %)                    | 6 (1,5 %)  |
| Infection virale          | 1 (0,4 %)                  | 6 (1,5 %)  |
| Prurit                    | 1 (0,4%)                   | 6 (1,5 %)  |
| Tremblements              | 0 (0 %)                    | 4 (1,0 %)  |
| Dyspnée                   | 0 (0 %)                    | 4 (1,0 %)  |
| Baisse de la numération   | 0 (0 %)                    | 4 (1,0 %)  |
| Hypertriglycémie          | 0 (0 %)                    | 4 (1,0 %)  |

### **Autres effets indésirables observés pendant les essais cliniques**

La liste ci-dessous énumère les effets indésirables survenus en cours de traitement et signalés par les patients recevant diverses doses et formes de fampridine lors d'une étude sur l'innocuité (n = 1 510). Cette population de sujets comprend les patients recevant la fampridine lors des études sur la pharmacologie clinique, lors des études contrôlées par placebo menées auprès de

patients atteints de la sclérose en plaques, lors des études contrôlées par placebo menées auprès de patients présentant un traumatisme médullaire et lors des études non contrôlées.

Les effets indésirables déjà inclus dans le tableau 2 ont été exclus de la liste ci-après. Bien que les effets signalés soient survenus pendant le traitement, la fampridine n'en était pas nécessairement la cause.

Les effets indésirables sont énumérés selon le système ou la fonction touchés et selon la fréquence, comme suit :

*Fréquents* : effets survenant au moins 1 fois chez au moins 1 patient sur 100

*Peu fréquents* : effets survenant chez moins de 1 patient sur 100 mais chez au moins 1 patient sur 1 000

*Rares* : effets survenant chez moins de 1 patient sur 1 000.

*Analyses de laboratoire :*

*Fréquents* : élévation de la cholestérolémie, élévation de la créatine kinase sanguine, élévation de la leucocytémie, élévation de la température corporelle, élévation de la triglycéridémie

*Peu fréquents* : augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du poids corporel, bruit carotidien, diminution de la fréquence cardiaque, diminution de la kaliémie, diminution de la numération érythrocytaire, diminution de la numération lymphocytaire, diminution de la numération monocytaire, diminution de la numération neutrophile, diminution de la numération plaquettaire, électrocardiogramme anormal, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sanguine, élévation de la kaliémie, élévation de la lactico-déshydrogénase sanguine, élévation de la numération érythrocytaire, élévation de la phosphorémie, élévation de l'urémie, élévation des enzymes hépatiques, fréquence cardiaque irrégulière, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, numération formule sanguine anormale, présence de cristaux dans l'urine, présence d'érythrocytes dans l'urine, présence de leucocytes dans l'urine, souffle cardiaque

*Rares* : augmentation de la pression systolique au ventriculaire droit, cholestérolémie anormale, cytologie urinaire anormale, élévation de la thyroxine

*Appareil cardiovasculaire :*

*Fréquents* : palpitations, tachycardie

*Peu fréquents* : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc de branche droite, coronaropathie, douleur thoracique, extrasystoles ventriculaires, hypertrophie ventriculaire

*Rares* : bloc de branche gauche, dilatation ventriculaire

*Appareil digestif :*

*Fréquents* : flatulence, malaise abdominal, malaise gastrique, odontalgie, sécheresse de la bouche

*Peu fréquents* : côlon irritable, douleur abdominale basse, dysphagie, gastrite, hémorragie hémorroïdale, hernie abdominale, hypo-esthésie orale, malaise épigastrique, sensibilité abdominale

*Rares* : colite, hématomène

*Infections et infestations :*

*Fréquents* : abcès dentaire, bronchite, cystite, herpès, infection fongique, infection mycotique vulvo-vaginale, otite

*Peu fréquents* : abcès sous-cutané, candidose, candidose buccale, folliculite, infection, infection à herpèsvirus, infection bactérienne, infection cutanée, infection dentaire, infection localisée, infection oculaire, infection urinaire colibacillaire, labyrinthite, laryngite, otite externe, pharyngite, pharyngite streptococcique, rhinite, sepsie

*Rares* : abcès buccal, abcès gingival, clostridiose, infection vaginale, paronychie, pyélonéphrite bactérienne

*Lésions, empoisonnement et complications thérapeutiques :*

*Fréquents* : blessure au dos, brûlure thermique, claquage musculaire, douleur associée à la méthode thérapeutique, entorse articulaire, lacération

*Peu fréquents* : blessure au cou, blessure squelettique, coup de soleil, épicondylite, érosion cornéenne, escarre, fracture de la main, fracture dentaire, fracture du péroné, fracture du poignet, fracture rotulienne, lacération, lésion articulaire, lésion ligamentaire, lésion tendineuse, morsure d'un arthropode, piqûre d'un arthropode

*Rares* : entorse ligamentaire, fracture

*Oreille et labyrinthe :*

*Fréquents* : acouphène, vertige

*Peu fréquents* : otalgie, surdité bilatérale

*Peau et tissus sous-cutanés :*

*Fréquents* : ecchymose, hyperhidrose, phlyctène, ulcère cutané

*Peu fréquents* : alopecie, croûte, éruption à macules, lésion cutanée, livedo reticularis, ongle incarné, purpura, sécheresse de la peau, sueurs froides

*Rares* : éruption médicamenteuse, fissures cutanées, hypotrichose, télangiectasie

*Système endocrinien :*

*Peu fréquent* : goitre

*Rare* : kyste thyroïdien

*Système immunitaire :*

*Fréquents* : allergie saisonnière, hypersensibilité

*Système nerveux :*

*Fréquents* : douleur neuropathique, migraine, névralgie faciale, somnolence

*Peu fréquents* : amnésie, céphalée sinusale, dysesthésie, dysfonction motrice, dysgueusie, léthargie, myoclonie, névralgie, nystagmus, paralysie du péronier proximal, sciatique, signe de Lhermitte, syncope

*Rares* : syndrome anticholinergique, titubation de la tête

*Systèmes sanguin et lymphatique :*

*Peu fréquents* : anémie, douleur ganglionnaire

*Rares* : leucopénie, neutropénie

*Système vasculaire :*

*Fréquents* : bouffée de chaleur, froid périphérique, hypertension artérielle

*Peu fréquents* : bouffées vasomotrices, hématome, hypotension artérielle, phlébite, thrombose veineuse profonde

*Rare* : thrombose

*Troubles généraux et au point d'administration :*

*Fréquents* : douleur thoracique, frissons, irritabilité, malaise thoracique, perturbation de la démarche, sensation de chaleur, syndrome pseudogrippal

*Peu fréquents* : complication associée au cathéter, douleur sus-pubienne, érythème au point d'injection, kyste, œdème gravitationnel, œdème qui prend le godet, sensibilité

*Troubles mammaires et de l'appareil génital :*

*Peu fréquent* : ménorragie

*Troubles métaboliques et nutritionnels :*

*Fréquents* : diminution de l'appétit, hypercholestérolémie

*Peu fréquents* : diabète de type 2, hypokaliémie

*Rare* : polydipsie

*Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :*

*Fréquents* : bursite, douleur costale, malaise musculosquelettique, ostéoporose, rigidité ou tension musculaire

*Peu fréquents* : arthrose, contractions musculaires, douleur à l'aîne, douleur à la mâchoire, douleur thoracique musculosquelettique, instabilité articulaire, malaise aux membres, ostéalgie, ostéopénie, sensation de lourdeur, spasme cervical

*Rare* : doigt à ressort

*Troubles psychiatriques :*

*Fréquents* : état confusionnel, nervosité, rêves anormaux, trouble du sommeil

*Peu fréquents* : crise de panique, hallucination, paranoïa

*Troubles rénaux et urinaires :*

*Fréquents* : dysurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, urgence mictionnelle

*Peu fréquents* : miction difficile, miction goutte à goutte, néphrolithiase, nycturie, polyurie, pyurie, spasme vésical

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* :

*Fréquents* : congestion nasale, congestion sinusale

*Peu fréquents* : asthme, atélectasie, épistaxis, érythème pharyngien, hoquet, respiration sifflante, rhinorrhée

*Rares* : sécheresse nasale, trouble sinusal

*Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)* :

*Peu fréquents* : cancer du sein, léiomyome utérin

*Rare* : lentigo

*Yeux* :

*Fréquents* : perturbation de la vue, vision floue

*Peu fréquents* : blépharospasme, cécité, conjonctivite, diplopie, hémorragie oculaire, hyperémie oculaire, larmolement, photopsie, scotome, trouble des mouvements oculaires

*Rare* : ptosis

**Crises convulsives** : On a signalé des cas peu fréquents de crises convulsives lors des essais cliniques contrôlés et des études de prolongation ouvertes avec la fampridine (fréquence de 5/532, soit 0,9 % et de 5/660, soit 0,76 %, respectivement). La plupart des cas signalés ont été associés à une surdose excessive, à des doses systémiques élevées ou à de fortes concentrations plasmatiques de fampridine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Crises convulsives**).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été repérés depuis la commercialisation de la fampridine : crises convulsives, exacerbations de la névralgie faciale chez des patients ayant des antécédents de névralgie faciale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exacerbation de la névralgie faciale**) et réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes telles qu'une enflure de la langue et de la gorge (œdème pharyngien) (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**). Dans la majorité des cas d'anaphylaxie, un lien de causalité avec la fampridine n'a pu être exclu.

Étant donné que ces effets sont signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille avec certitude, il n'est pas toujours possible d'en établir la fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien de cause à effet avec l'utilisation du médicament.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Aperçu**

Il faut conseiller aux patients d'aviser leur médecin s'ils prennent ou prévoient prendre d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre.

Étant donné que la fampridine est excrétée par les reins sous forme inchangée, il y a risque d'interactions avec d'autres médicaments excrétés par les reins (voir **PHARMACOCINÉTIQUE**).

On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques entre la fampridine et l'interféron ou le baclofène. Il semblait y avoir inhibition directe de l'isoenzyme 2E1 du cytochrome P450 par la fampridine à 30 µM (degré d'inhibition d'environ 12 %), soit à une concentration environ 100 fois plus élevée que la concentration plasmatique moyenne de fampridine mesurée pour le comprimé dosé à 10 mg.

### **Interféron**

La présence de l'interféron bêta-1b n'a produit aucune interaction pharmacocinétique médicament-médicament ayant un effet sur les taux plasmatiques de la fampridine. Dans des conditions stables, on a administré une seule fois 7,5 mg t.i.d. de fampridine sous forme de préparation à libération immédiate, en monothérapie puis en association avec des injections sous-cutanées de 8 millions d'unités d'interféron bêta-1b. On a utilisé la fampridine à libération immédiate en raison de son délai de pic plasmatique plus proche de celui de l'interféron. Les paramètres pharmacocinétiques de la fampridine étaient semblables après son administration en monothérapie ( $C_{max}$  de 56,7 ng/mL et  $ASC_{0-\infty}$  de 216,0 ng·h/mL à l'état d'équilibre) ou après sa coadministration avec Betaseron® ( $C_{max}$  de 50,1 ng/mL et  $ASC_{0-\infty}$  de 207,2 ng·h/mL à l'état d'équilibre) chez neuf sujets atteints de la SEP (trois hommes et six femmes).

### **Baclofène**

On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique médicament-médicament ayant un effet sur les taux plasmatiques de la fampridine et du baclofène. Après l'administration d'une dose orale unique de 15 mg de fampridine (sous forme de gélule à libération contrôlée) à douze volontaires en santé de sexe masculin, la  $C_{max}$  moyenne a été de 47,2 ng/mL et l' $ASC_{0-\infty}$  moyenne a été de 399,8 ng·h/mL; après l'administration d'une dose de 10 mg de baclofène, la  $C_{max}$  a été de 199,5 ng/mL et l' $ASC_{0-\infty}$  a été de 1055,0 ng·h/mL. Quand on a coadministré les mêmes doses de fampridine et de baclofène, on a obtenu des valeurs semblables pour la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  : pour la fampridine, la  $C_{max}$  était de 46,2 ng/mL et l' $ASC_{0-\infty}$  était de 402,5 ng·h/mL; pour le baclofène, la  $C_{max}$  était de 201,0 ng/mL et l' $ASC_{0-\infty}$  était de 1024,4 ng·h/mL.

### **Isoenzymes du cytochrome P450**

Selon les données d'études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains, la fampridine à des concentrations atteignant 30 µM n'exerce pas d'effet inhibiteur direct ou différé sur les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5 du cytochrome P450. Il semblait y avoir inhibition directe du CYP2E1 par la fampridine à 30 µM (degré d'inhibition d'environ 12 %), soit à une concentration environ 100 fois plus élevée que la concentration plasmatique moyenne de fampridine mesurée pour le comprimé de fampridine à 10 mg.

### **Effet possible de la fampridine sur d'autres médicaments**

La probabilité d'une induction des hépatocytes humains par la 4-aminopyridine à des concentrations thérapeutiques est très faible. Dans d'autres études *in vitro* utilisant des cultures d'hépatocytes humains avec 0,025 µM, 0,25 µM, 2,5 µM et 25 µM de fampridine, l'effet sur les activités des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4/5 a été minime ou nul.

### **Transporteur de la P-glycoprotéine**

*In vitro*, la fampridine n'est ni un substrat ni un inhibiteur du transporteur de la P-glycoprotéine. Les médicaments qui inhibent le transporteur de la P-glycoprotéine sont peu susceptibles d'avoir un effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la fampridine, et il est peu probable que la fampridine ait un effet sur le profil pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du transporteur de la P-glycoprotéine.

### **Transporteur 2 de cations organiques (OCT2)**

La fampridine est principalement éliminée par les reins, la sécrétion active par les reins étant responsable de l'élimination à un degré d'environ 60 %. D'après les études *in vitro*, la protéine rénale OCT2 (transporteur 2 de cations organiques) est le principal transporteur responsable de la sécrétion active de fampridine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la fampridine et d'inhibiteurs de la protéine OCT2, notamment la cimétidine et la quinidine, est contre-indiquée et la coadministration de la fampridine et de substrats de la protéine OCT2, tels que les bêtabloquants (carvédilol, pindolol, propranolol), la procainamide, la metformine, la ranitidine et la varénicline, commande la prudence (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement de la dose**

Il est recommandé de prendre Taro-Fampridine en comprimés à libération prolongée à raison d'un comprimé de 10 mg deux fois par jour. Il faut prendre un comprimé de 10 mg le matin et un comprimé de 10 mg le soir. Il faut prévoir 12 heures d'intervalle entre les prises.

### **Administration**

Il faut avaler les comprimés entiers, avec un verre d'eau. Les comprimés doivent se prendre sans nourriture.

Il faut conseiller au patient d'éviter de diviser, d'écraser, de sucer, de croquer ou de dissoudre les comprimés, car un comprimé brisé risque de libérer trop de médicament à la fois et d'accroître la possibilité de crises convulsives. Il faut également dire au patient d'éviter de prendre une dose supplémentaire s'il a sauté une dose, en raison du risque accru de crises convulsives.

### ***Instauration du traitement par Taro-Fampridine : Évaluation initiale de l'effet thérapeutique***

- Le traitement par Taro-Fampridine doit être prescrit pour une période initiale de quatre semaines au maximum, car l'obtention ou l'absence d'avantages cliniques se manifeste généralement dans les quatre semaines suivant l'instauration du traitement.
- L'évaluation permettant de déterminer si le traitement aura produit une amélioration doit s'effectuer avant l'instauration du traitement, puis une seconde fois au cours de la période initiale de quatre semaines.
- Si le patient ne signale aucune amélioration, il faut mettre fin au traitement par Taro-Fampridine.

### ***Confirmation périodique du profil avantages-risques favorable***



- Le médecin doit continuer à vérifier assidûment le rapport avantages-risques associé au traitement par Taro-Fampridine afin d'assurer le maintien d'un profil avantages-risques favorable chez le patient.

Dans tous les cas, il faut mettre fin au traitement par Taro-Fampridine si le patient signale qu'il n'en retire plus d'effet bénéfique ou s'il présente une crise convulsive.

### **Dose oubliée**

Il est important de rester fidèle à la posologie prescrite : un comprimé le matin et un comprimé le soir, en prévoyant un intervalle de 12 heures entre les deux prises. **Il faut dire au patient d'éviter de prendre une dose supplémentaire s'il a sauté une dose.**

La prise de doses supérieures à 10 mg deux fois par jour n'a pas produit d'effets bénéfiques supplémentaires lors des études; en fait, on a observé des effets indésirables et des cas d'abandon du traitement plus fréquents avec des doses plus élevées. Le risque de crises convulsives en particulier pourrait augmenter advenant la prise de doses supérieures à 10 mg deux fois par jour.

### **Posologie pour les populations particulières**

*Gériatrie* : Il est conseillé d'évaluer la fonction rénale chez les patients âgés avant l'instauration du traitement par Taro-Fampridine. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez ces patients pour déceler toute atteinte rénale survenant pendant le traitement (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

*Atteinte rénale* : Taro-Fampridine est contre-indiqué en présence d'une atteinte rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine  $\leq 80$  mL/min) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

*Atteinte hépatique* : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une atteinte hépatique.

*Pédiatrie* : On n'a pas évalué l'innocuité ni l'efficacité de la fampridine chez les patients de moins de 18 ans.

### **SURDOSAGE**

Si vous soupçonnez une surdose, contactez le centre antipoison de votre région.

Les symptômes aigus observés lors d'une surdose de fampridine concordaient avec une excitation du système nerveux central et comprenaient confusion, tremblement, diaphorèse, crises convulsives et amnésie. Des doses élevées de 4-aminopyridine ont produit des effets sur le système nerveux central, tels que confusion, crises convulsives, état de mal épileptique, mouvements choréiques et athétosiques involontaires. Parmi les autres effets secondaires associés à l'administration de doses élevées, mentionnons les cas d'arythmies cardiaques (par exemple, la tachycardie supraventriculaire et la bradycardie) et de tachycardie ventriculaire résultant d'une prolongation possible de l'intervalle QT. On a aussi signalé des cas d'hypertension artérielle.

Les études publiées font état de plusieurs cas de surdose où diverses préparations de fampridine avaient été utilisées. Les effets indésirables observés dans ces cas comprenaient crises convulsives, confusion, tremblement, diaphorèse et amnésie. Dans certains cas, les patients ont présenté un état de mal épileptique nécessitant des soins de soutien intensifs et ont répondu au

traitement standard pour les crises convulsives.

Trois cas de surdose ont été signalés chez deux patients atteints de la SEP lors des essais cliniques contrôlés de la fampridine en comprimés à libération prolongée. Le premier des deux patients avait pris 60 mg, soit six fois la dose recommandée actuellement, et présentait un état mental altéré quand il fut conduit à la salle d'urgence. L'autre patient avait pris une dose de 40 mg à deux reprises. La première fois, ce sujet présenta une crise convulsive partielle complexe et la deuxième fois, on signala une période de confusion. Les deux patients étaient entièrement rétablis le lendemain, sans présenter de séquelles.

Dans le cas des patients présentant des crises convulsives répétées, il est conseillé d'administrer une benzodiazépine, de la phénytoïne ou un autre traitement anticonvulsif approprié.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le mécanisme par lequel la fampridine exerce son effet thérapeutique reste à élucider. La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques à large spectre. Lors d'études portant sur des tissus d'origine animale, on a observé que la fampridine rehausse la conduction des potentiels d'action dans les axones démyélinisés en bloquant les canaux potassiques.

### **Pharmacodynamie**

D'après les analyses avec des fibres et tissus d'origine animale, en bloquant le canal du potassium, la fampridine réduirait la dispersion électrique, favorisant ainsi la formation de potentiels d'action dans les axones démyélinisés. Cela permettrait à un plus grand nombre d'influx nerveux d'être transmis dans le système nerveux central.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

La fampridine administrée par voie orale est absorbée rapidement et complètement à partir des voies gastro-intestinales. La biodisponibilité absolue des comprimés de fampridine à libération prolongée n'a pas été évaluée, mais leur biodisponibilité relative est de 96 % par rapport à une solution aqueuse orale. Le comprimé à libération prolongée retarde l'absorption de la fampridine par rapport à la préparation dissoute, donnant lieu à une augmentation plus lente de la concentration plasmatique et à un pic plasmatique moins élevé ( $C_{max}$ ), sans avoir d'effet sur le degré d'absorption (ASC).

Si les comprimés de fampridine se prennent avec des aliments, il en résulte une légère diminution de l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps ( $ASC_{0-\infty}$ ), soit de 2 à 7 %, avec la dose de 10 mg. On ne s'attend pas à ce que cette légère réduction de l'ASC produise une baisse de l'efficacité thérapeutique.

#### **Distribution :**

La fampridine est en grande partie non liée aux protéines plasmatiques (97 à 99 %). Le volume apparent de distribution est de 2,6 litres/kg.

#### **Métabolisme :**

La fampridine est métabolisée par oxydation en 3-hydroxy-4-aminopyridine, donnant lieu aussi au

conjugué de sulfate de 3-hydroxy-4-aminopyridine. Il a été démontré que les métabolites de la fampridine n'exercent aucune action pharmacologique sur certains canaux potassiques *in vitro*.

D'après les résultats des études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains, CYP2E1 était le principal enzyme responsable de la 3-hydroxylation de la fampridine. Ce constat est basé sur une analyse de corrélation, sur des études d'inhibition chimique et sur l'incubation avec des isoenzymes recombinants humains du cytochrome P450. On n'a pas pu établir de façon catégorique l'identité des enzymes CYP qu'on soupçonnait de jouer un rôle mineur dans la 3-hydroxylation de la fampridine.

#### **Excrétion :**

La fampridine et ses métabolites sont excrétés sous forme quasi complète au bout de 24 heures, 95,85 % de la dose se retrouvant dans l'urine et 0,51 % dans les fèces. La radioactivité excrétée dans les urines au cours des 4 premières heures était principalement attribuable à la substance mère (90,3 %). Deux métabolites ont été identifiés : la 3-hydroxy-4-aminopyridine (4,3 %) et le sulfate de 3-hydroxy-4-aminopyridine (2,6 %).

La demi-vie d'élimination de la fampridine après l'administration de la préparation de fampridine sous forme de comprimé à libération prolongée est de 5,2 à 6,5 heures. La demi-vie plasmatique du conjugué de sulfate est d'environ 7,6 heures mais on n'a pas pu calculer la demi-vie de la 3-hydroxy-4-aminopyridine, les concentrations chez la plupart des sujets étant inférieures à la limite de dosage ou presque.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

##### **Pédiatrie :**

La pharmacocinétique de la fampridine chez les enfants n'a pas fait l'objet d'études. La fampridine n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans.

##### **Gériatrie :**

Les études cliniques portant sur la fampridine ne comptaient pas suffisamment de patients de plus de 65 ans pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Étant donné que la fampridine est principalement excrétée par les reins sous forme inchangée et que la clairance de la créatinine diminue avec l'âge, il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et Atteinte rénale**).

##### **Sexe :**

Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique démographique, on s'attendrait à ce que les concentrations plasmatiques maximales de la fampridine soient plus élevées chez les femmes que chez les hommes. L'amplitude de ces rapports est minime et ne nécessite aucune modification de la dose.

##### **Insuffisance rénale :**

La pharmacocinétique de la fampridine a été étudiée chez 9 hommes et 11 femmes présentant divers degrés de fonctionnement rénal. Il y a une corrélation importante entre l'élimination du médicament et la clairance de la créatinine. Une atteinte rénale a réduit la clairance intégrale de la fampridine dans les proportions suivantes : réduction de 42,7 % en présence d'une légère atteinte rénale ( $CL_{Cr} \geq 50$  à  $80$  mL/min), de 50,3 % chez les sujets modérément atteints ( $CL_{Cr} = 30$  à

50 mL/min) et de 72,7 % en présence d'une atteinte rénale grave ( $CL_{Cr} \leq 30$  mL/min). La demi-vie de la fampridine n'est pas prolongée si l'atteinte rénale est légère ou modérée mais elle est plus que triplée (3,3 fois plus longue) en présence d'une insuffisance rénale marquée.

La fampridine est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Atteinte hépatique :**

La pharmacocinétique de la fampridine en présence d'une atteinte hépatique n'a pas fait l'objet d'études. Étant donné que la fampridine est principalement excrétée dans l'urine sous forme inchangée, on ne s'attend pas à ce qu'une insuffisance hépatique ait un effet important sur la pharmacocinétique de la fampridine ni sur la posologie recommandée.

#### **Race :**

Les études ne comptaient pas assez de sujets autres que de race blanche pour évaluer l'effet de la race sur les paramètres pharmacocinétiques.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés à libération prolongée Taro-Fampridine à une température de 15 à 30 °C et dans le flacon original pour les protéger de la lumière et de l'humidité. Conserver la plaquette dans la boîte. Ne retirer la plaquette qu'au moment de prendre le médicament.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION**

Sans objet.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés à libération prolongée Taro-Fampridine sont des comprimés pelliculés de couleur blanc à blanc cassé, ronds, biconvexes, à bords biseautés, portant l'inscription « 429 » à l'encre noire d'un côté et lisse de l'autre contenant 10 mg de fampridine. Ingrédients non médicinaux : hypromellose, povidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, talc, éthylcellulose, triacétine, dioxyde de titane, glacis de gomme-laque, oxyde de fer noir, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

Taro-Fampridine est offert dans les formats d'emballage suivants : 2 plaquettes alvéolées de 14 comprimés dans une boîte (28 comprimés); 4 plaquettes alvéolées de 14 comprimés dans une boîte (56 comprimés); 2 flacons de 14 comprimés dans une boîte (28 comprimés) et 4 flacons de 14 comprimés dans une boîte (56 comprimés).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

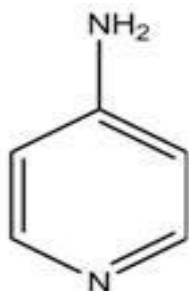
Dénomination commune : dalfampridine

Nom chimique : 4-aminopyridine

CAS : 504-24-5

Formule et masse moléculaires :  $C_5H_6N_2$  et 94,1 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre fine blanche

Solubilité : À la température ambiante, la fampridine est soluble dans l'eau, le méthanol, l'acétone, le tétrahydrofurane, l'isopropanol, l'acétonitrile, le *N, N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et l'éthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude à jeun :

Étude de bioéquivalence croisée, à répartition aléatoire, à l'insu, à deux traitements, à deux périodes et à deux séquences, portant sur une dose unique de comprimés à libération prolongée Taro-Fampridine à 10 mg (fampridine, Taro Pharmaceuticals Inc.) et de comprimés à libération prolongée <sup>Pr</sup>Fampyra<sup>MC</sup> à 10 mg (fampridine, Biogen Idec Canada Inc.), a été menée chez 34 sujets adultes en bonne santé et à jeun. Les résultats sont présentés ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

| Fampridine<br>(1 x 10 mg)<br>À partir de données mesurées<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (% de CV) |                          |                          |                                       |                                |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre  | Test *                   | Référence †              | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC <sub>T</sub><br>(ng.h/ml)  | 246,11<br>253,43 (22,90) | 245,94<br>251,63 (21,03) | 102,97                                | 96,19 à 110 23                 |
| ASC <sub>I</sub><br>(ng.h/ml)  | 260,24<br>268,63 (23,78) | 259,88<br>266,50 (22,03) | 103,10                                | 95,98 à 110 76                 |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)  | 22,07<br>22,44 (18,97)   | 23,32<br>23,50 (12,35)   | 95,66                                 | 92,10 à 99 35                  |
| T <sub>max</sub> §<br>(h)  | 3,50<br>(1,50 – 8,00)    | 3,50<br>(1,00 – 5,50)    |                                       |                                |
| T <sub>1/2</sub> €<br>(h)  | 4,95<br>(20,60)          | 5,13<br>(24,63)          |                                       |                                |

\* Comprimé à libération prolongée Taro-Fampridine à 10 mg de Taro Pharmaceuticals Inc.

† Comprimé à libération prolongée <sup>Pr</sup>Fampyra<sup>MC</sup> (fampridine) à 10 mg de Biogen Idec Canada Inc.

§ Exprimé sous forme de médiane (tranche)

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV)

**Étude avec prise de nourriture :**

Étude de bioéquivalence croisée, à répartition aléatoire, à l'insu, à deux traitements, à deux périodes et à deux séquences, portant sur une dose unique de comprimés à libération prolongée Taro-Fampridine à 10 mg (fampridine, Taro Pharmaceuticals Inc.) et de comprimés à libération prolongée <sup>Pr</sup>Fampyra<sup>MC</sup> à 10 mg (fampridine, Biogen Idec Canada Inc.), a été menée chez 33 sujets adultes en bonne santé et non à jeun. Les résultats sont présentés ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

| Fampridine<br>(1 x 10 mg)<br>À partir de données mesurées<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (% de CV) |                          |                          |                                       |                                |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre  | Test*                    | Référence†               | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC <sub>T</sub><br>(ng.h/ml)  | 245,63<br>257,21 (23,83) | 255,95<br>259,96 (17,79) | 101,03                                | 97,87 à 104,29                 |
| ASC <sub>I</sub><br>(ng.h/ml)  | 256,74<br>268,86 (24,58) | 267,24<br>271,90 (18,75) | 100,98                                | 97,71 à 104,35                 |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)  | 25,60<br>26,45 (22,86)   | 26,49<br>26,76 (14,35)   | 100,30                                | 95,16 à 105,72                 |
| T <sub>max</sub> <sup>§</sup><br>(h)   | 4,50<br>(2,00 – 7,00)    | 4,50<br>(3,00 – 6,00)    |                                       |                                |
| T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup><br>(h)   | 4,46<br>(17,16)          | 4,61<br>(17,11)          |                                       |                                |

\* Comprimé à libération prolongée Taro-Fampridine à 10 mg de Taro Pharmaceuticals Inc.

† Comprimé à libération prolongée <sup>Pr</sup>Fampyra<sup>MC</sup> (fampridine) à 10 mg de Biogen Idec Canada Inc.

§ Exprimé sous forme de médiane (tranche)

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILÉE

### Mode d'action

La fampridine (4-aminopyridine, 4-AP) inhibe plusieurs canaux potassiques. Quand l'axone est démyélinisé, la membrane internodale et ses canaux à ions sont exposés à des perturbations électriques plus importantes pendant le passage d'un potentiel d'action. Dans de telles conditions, une dispersion du courant ionique au niveau du canal potassique contribue à entraver la conduction du potentiel d'action dans l'axone. Lors d'études portant sur des tissus d'origine animale, on a observé que la 4-AP rehausse la conduction des potentiels d'action dans les axones démyélinisés en bloquant les canaux potassiques. La fampridine réduirait la dispersion électrique, favorisant ainsi la formation de potentiels d'action dans les axones démyélinisés.

### Profil d'innocuité pharmacologique

Il a été démontré que la fampridine inhibe le courant du canal hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) *in vitro* mais seulement à des concentrations très élevées; p. ex., CI50 de hERG égale 3,83 mM (360 000 ng/mL), une valeur plus de 15 000 fois la C<sub>max</sub> clinique de ~0,23 µM (~22 ng/mL).

Dans des fibres de Purkinje extraites de chiens *ex vivo*, la 4-AP a significativement ( $p < 0,05$ ) prolongé la durée du potentiel d'action aux trois niveaux de repolarisation (DPA30, DPA50, DPA90) seulement à la plus forte des concentrations analysées, soit à celle de 500 µM (47 µg/mL), une valeur plus de 2 000 fois la C<sub>max</sub> clinique de ~0,23 µM (~22 ng/mL).

Chez des chiens *in vivo*, aucun changement dans les paramètres à l'ECG n'a été observé avec des doses de fampridine produisant une exposition systémique maximale de 13 à 21 µM (1,25 à 2,0 µg/mL), soit plus de 50 fois la C<sub>max</sub> clinique.

### Pharmacocinétique non clinique

On a établi les paramètres pharmacocinétiques de la 4-AP chez les rats, les cobayes et les chiens, et les paramètres toxicocinétiques de la 4-AP chez les souris, les rats, les lapins et les chiens.

Chez le rat et le chien, la voie d'administration était principalement intraveineuse (i.v.) ou orale (p.o.). Chez le cobaye, la voie d'administration était i.v. ou intramusculaire (i.m.). Après rajustement pour tenir compte des différences dans la surface corporelle, les doses étudiées étaient semblables à celles utilisées chez l'humain. Parmi les espèces animales étudiées, le rat a fait l'objet des études les plus complètes pour établir le profil d'ADME de la 4-AP. Dans l'ensemble, le profil d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la 4-AP est semblable dans toutes les espèces étudiées, y compris l'humain.

Après l'administration orale, la 4-AP est absorbée rapidement, l'exposition systémique maximale survenant dans l'heure et demie qui suit. Chez le rat, la biodisponibilité absolue est supérieure à 50 % et, chez l'humain, elle est de 95 %. L'administration de doses répétées de 4-AP ne produit pas une accumulation systémique. L'exposition systémique à la 4-AP augmente avec une majoration de la dose, mais à un taux qui n'est pas tout à fait proportionnel à la dose.

Le volume de distribution de la 4-AP est élevé tant chez le rat, le cobaye et le chien que chez l'humain, dépassant le volume d'eau dans le corps. La 4-AP est excrétée par les reins. La 4-AP ne se lie pas beaucoup aux protéines plasmatiques (taux de liaison inférieur à 25 % chez le rat, le chien et l'humain). Chez le rat, la 4-AP se répartit dans la plupart des tissus, y compris le cerveau.



La 4-AP est partiellement métabolisée, plus fortement chez le rat et le chien que chez l'humain. La 4-AP est principalement métabolisée par hydroxylation, qui est suivie d'une conjugaison en sulfate. Chez le rat, environ le tiers de la dose subit un métabolisme de premier passage hépatique. Chez l'humain, le principal isoenzyme du cytochrome P450 (CYP) responsable de la 3-hydroxylation est le CYP2E1. Chez le rat et le chien, les principaux métabolites identifiés à l'aide de marqueurs radioactifs sont la 3-hydroxy-4-aminopyridine (3-OH-4-AP) et le sulfate de 3-OH-4-AP. Ce sont aussi les principaux métabolites chez la souris, le lapin et l'humain. Vingt-quatre heures après l'administration de médicament radiomarqué, il reste seulement 1 % de la radioactivité initiale chez le rat. Lors des études par radiomarquage effectuées chez le rat et le chien, entre 75 et 92 % de la dose avait été excrétée dans l'urine dans les 12 premières heures, dont environ 40 % était constituée par la substance mère inchangée. Chez le rat et le chien, le taux de clairance est plus élevé que chez l'humain (> 20 contre 9 mL/min/kg) et la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) est plus courte (1 à 2 contre ~4 heures). Les études d'inhibition enzymatique dans les microsomes humains ont démontré que la 4-AP n'inhibe pas l'activité des principaux isoenzymes métabolisants du cytochrome P450. Les analyses effectuées avec des hépatocytes ont révélé que les cultures d'hépatocytes humains exposés à la 4-AP présentaient un effet minime ou nul sur l'activité des isoenzymes CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2E1 ou 3A4/5. La survenue d'interactions médicamenteuses liées aux isoenzymes du cytochrome P450 et résultant d'une médiation par la 4-AP, où il y aurait induction ou inhibition de l'activité de ces isoenzymes, est donc un scénario peu probable chez l'humain. La 4-AP est excrétée par les reins.

## **TOXICOLOGIE**

Des études précliniques sur l'innocuité de la 4-AP ont été effectuées chez des souris, des rats, des lapins et des chiens. Le schéma posologique utilisé a joué un rôle important dans le taux de mortalité et la fréquence des signes cliniques de toxicité chez toutes les espèces étudiées. En règle générale, les taux de mortalité et de signes cliniques indésirables ont été plus élevés quand on avait administré la 4-AP en une forte dose unique plutôt qu'en doses multiples fractionnées (deux, trois ou quatre doses égales plus petites) ou incorporée dans la nourriture. On peut en déduire que les pics plasmatiques seraient plus importants que l'exposition totale dans l'analyse de la toxicité de la 4-AP.

Les effets des doses toxiques de 4-AP administrées par voie orale sont apparus rapidement et comprenaient : tremblements, convulsions, ataxie, dyspnée, pupilles dilatées, prostration, vocalisation anormale, hyperpnée, hypersalivation, démarche anormale, hyper- et hypoexcitabilité. Ces signes cliniques n'étaient pas inattendus et représentent une pharmacologie exagérée de la 4-AP. Lors des études à dose unique chez le rat et des études à doses répétées chez le chien, les observations macroscopiques lors de l'autopsie des animaux morts prématurément comprenaient des changements de couleur au niveau des reins, des poumons, du foie, du thymus et de la rate. Dans le cadre d'une étude d'un an à doses répétées chez le chien, ces lésions ont fait l'objet d'une évaluation histologique et ont été qualifiées de congestion et hémorragie découlant de convulsions. Lors des études à doses répétées, aucun signe histologique de toxicité n'a été observé dans les organes cibles des rats et des chiens ayant survécu jusqu'à la fin prévue de l'étude, à l'exception d'une dilatation glandulaire de l'estomac chez les rats traités. Le degré d'exposition associé à la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez ces espèces était entre 2 (rat, dilatation glandulaire de l'estomac) et 10 fois plus élevé que celui observé chez l'humain à la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour (b.i.d).

Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé dans l'essai biologique de 2 ans portant sur des souris ni dans celui portant sur des rats quand on a administré le médicament dans la nourriture aux doses maximales tolérées de 80 et 18 mg/kg/jour, respectivement. Chez les souris recevant 80 mg/kg/jour, l'exposition plasmatique moyenne chez les mâles était environ 17 fois plus élevée que l'exposition clinique maximale prévue de 21,6 ng/mL à la dose maximale recommandée chez l'humain (10 mg b.i.d.). L'exposition moyenne chez les femelles survivantes, qui ont été euthanasiées pendant la centième semaine en raison du taux de survie réduit à la dose de 80 mg/kg/jour, était environ 11 fois plus élevée que l'exposition clinique maximale prévue à la dose maximale recommandée chez l'humain (10 mg b.i.d.).

On a obtenu des taux d'exposition semblables pendant l'étude de cancérogénicité de 104 semaines portant sur des rats. L'exposition moyenne chez les mâles à la dose de 18 mg/kg/jour était environ 17 fois plus élevée que l'exposition clinique maximale prévue de 21,6 ng/mL à la dose maximale recommandée chez l'humain (10 mg b.i.d.) et environ 12 fois plus élevée chez les femelles. On a observé une légère augmentation des polypes utérins non liée à la dose chez les rates recevant la dose de 18 mg/kg/jour. L'examen microscopique a révélé une fréquence accrue d'inflammation dans la patte entraînant une réaction dans les ganglions régionaux et une moelle osseuse hypercellulaire, particulièrement à la dose de 18 mg/kg/jour.

La 4-aminopyridine n'était pas mutagène d'après le test d'Ames ni lors de l'analyse *in vitro* des mutations du lymphome de la souris (lignée cellulaire L5178Y). Aucun effet clastogène n'a été observé lors d'une analyse *in vitro* dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) ni lors d'analyses *in vivo* chez des souris recevant des doses orales de 9 mg/kg ou chez des rats Sprague Dawley recevant des doses orales de 15 mg/kg.

Aucun effet défavorable n'a été relevé en ce qui concerne la fécondité ou les indices de copulation chez les rats, et aucune variation du cycle œstral n'était attribuable à la 4-aminopyridine chez les animaux survivants ayant reçu des doses maximales de 9 mg/kg. Il n'y avait aucun signe de toxicité pour le développement ni malformation fœtale ou variation du développement liée à un élément expérimental, quelle que fût la dose administrée, après l'exposition des femelles gravides à des doses orales atteignant 10 mg/kg/jour (chez le rat) ou 5 mg/kg/jour (chez le lapin) pendant la période d'organogenèse fœtale. D'après les données tirées d'études toxicocinétiques connexes, l'exposition plasmatique maximale chez les rates et lapines gravides était au-delà de 23 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée de 10 mg b.i.d.

Les effets sur la parturition et la lactation, tels qu'observés dans le comportement néonatal, puis dans la viabilité, la croissance et la performance de reproduction de la progéniture (F1), ont été évalués chez le rat à des doses atteignant 6 mg/kg/jour. Les doses de 3 et 6 mg/kg/jour étaient toxiques pour la mère, comme en témoignaient une réduction de la consommation alimentaire et du poids corporel pendant la gestation et la lactation, et les femelles gravides recevant la dose de 6 mg/kg ont produit moins de naissances vivantes. L'administration de 4-AP aux rejetons (F1) par la lactation a donné lieu à un nombre moins élevé de survivants par portée et à une prise de poids moindre pendant la lactation et par la suite dans le cas des animaux recevant la dose de 6 mg/kg; toutefois, aucun effet n'a été observé sur le comportement et le développement, quelle que fût la dose administrée. D'après les données tirées d'une étude toxicocinétique connexe, l'exposition maximale chez les femelles en période de lactation était au-delà de 28 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée de 10 mg b.i.d.

La sécrétion de fampridine dans le lait maternel n'a pas fait l'objet d'études chez les animaux.

## RÉFÉRENCES

1. Albrecht H, Wötzel C, Erasmus LP, Kleinpeter M, König N, Pöllmann W. Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 105–109.
2. Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, Jak AJ, Kniker JE *et al.* Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology* 2000;54: 802–806.
3. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009;373:732-738.
4. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR. A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridine in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:494–502.
5. Graham RC, Hughes RAC. Clinimetric properties of a walking scale in peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006;77: 977–979.
6. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M *et al.* Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis* 2008;14: 988–991.
7. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology* 2003;60: 31–36.
8. Hoogervorst ELJ, Kalkers NF, Cutter GR, Uitdehaag BMJ, Polman CH. The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004;10: 55–60.
9. Kragt JJ, van der Linden FAH, Nielsen JM, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006;12: 594–598.
10. McGuigan C, Hutchinson M. Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *Neurology* 2004;62: 2103–2105.
11. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E. Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:1649-1657.
12. Uges DRA, Sohn YJ, Greijdanus B, Scaf AH, Agoston S. 4-Aminopyridine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31(5):587–593.
13. Monographie de produit : FAMPYRA (Fampridine, comprimés à 10 mg à libération prolongée) Biogen Idec Canada Inc. N° de contrôle de la présentation : 177177. Date de révision : 26 novembre 2014.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>Pr</sup>Taro-Fampridine<sup>MC</sup>

Comprimés de fampridine à libération prolongée  
10 mg

Ce dépliant constitue la partie III de la « Monographie de produit » qui a été publiée quand la vente de Taro-Fampridine a été approuvée au Canada; il est destiné tout spécialement aux consommateurs. Comme il s'agit d'un résumé, il ne vous dira pas tout sur Taro-Fampridine. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

Il est important que vous lisiez et compreniez la section intitulée **UTILISATION CORRECTE DU PRODUIT**. Suivez les directives. Si nécessaire, demandez des explications à votre médecin ou pharmacien sur la façon appropriée d'utiliser Taro-Fampridine.

- Prenez seulement un comprimé Taro-Fampridine de 10 mg le matin et un comprimé de 10 mg le soir, 12 heures après la dose du matin.
- Avalez le comprimé entier. Évitez de le diviser, de l'écraser, de le sucer, de le croquer ou de le dissoudre.
- Il faut toujours laisser écouler 12 heures entre chaque prise d'un comprimé. Si vous sautez une dose, ne prenez pas deux comprimés à la fois pour compenser. Prenez le prochain comprimé au moment où vous le prendriez normalement.
- La prise de plus d'un comprimé à la fois ou la prise d'un comprimé plus souvent que toutes les 12 heures peut accroître le risque de présenter un effet secondaire grave, tel qu'une crise convulsive.
- Si vous avez pris une dose de Taro-Fampridine supérieure à la dose prescrite, obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement en contactant le centre antipoison de votre région ou en composant le 911. Indiquez à la personne contactée que vous risquez d'avoir une crise convulsive après avoir pris trop de Taro-Fampridine.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### À quoi sert ce médicament?

Dans certains cas, Taro-Fampridine améliore la marche chez les adultes (personnes de 18 ans ou plus) présentant des difficultés à marcher associées à la sclérose en plaques (SEP).

Taro-Fampridine peut s'employer seul ou avec d'autres médicaments pour la SEP.

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central (SNC). Le SNC comprend le cerveau, les nerfs et la moelle épinière. Les nerfs transmettent les messages du cerveau aux autres parties du corps sous forme d'impulsions électriques et à l'aide de diverses substances chimiques. C'est ce qui nous permet de penser, de parler et de bouger. Quand les nerfs sont endommagés par la SEP, la transmission de ces messages risque d'être interrompue en cours de route. Il en résulte des symptômes neurologiques, tels que la difficulté à marcher, des engourdissements, des problèmes visuels et un manque d'équilibre.

#### Comment ce médicament agit :

Taro-Fampridine contient une substance active appelée fampridine, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs des canaux potassiques. L'action de Taro-Fampridine chez les personnes atteintes de la SEP n'est pas très bien comprise, mais on croit que Taro-Fampridine agit en bloquant les canaux potassiques, ce qui faciliterait la transmission des messages le long des fibres nerveuses endommagées.

#### Quand l'utilisation du médicament est-elle déconseillée?

Ne prenez pas Taro-Fampridine si :

- vous présentez une allergie ou une sensibilité à la fampridine ou à tout autre ingrédient de ce médicament (voir liste ci-après);
- vous prenez déjà une préparation de 4-aminopyridine composée par votre pharmacien;
- vous avez déjà eu une crise convulsive dans le passé;
- vous avez des problèmes rénaux;

- vous prenez d'autres médicaments contenant de la fampridine (cela pourrait faire augmenter le risque d'effets secondaires graves);
- vous prenez des médicaments qui réduisent l'élimination de Taro-Fampridine de votre organisme, notamment la cimétidine et la quinidine, car cela pourrait accroître le risque d'effets secondaires graves;
- vous prenez d'autres médicaments associés à un risque accru de crises convulsives, tels que le bupropion, le tramadol et le tapentadol, ou des préparations purgatives.
- si vous avez une maladie rénale. Taro-Fampridine ne doit pas s'employer en présence de problèmes rénaux.
- si vous avez des problèmes d'arythmie ou de conduction cardiaque;
- si vous avez des antécédents de névralgie faciale (un syndrome douloureux dans le visage);
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Taro-Fampridine ne doit pas s'employer chez les enfants ni chez les adolescents ayant moins de 18 ans, car il n'a pas fait l'objet d'études auprès de personnes atteintes de la SEP ayant moins de 18 ans.

#### **Quel est l'ingrédient médicamenteux de ce produit?**

L'ingrédient actif de Taro-Fampridine est la fampridine.

#### **Ingrédients non médicamenteux :**

Les ingrédients non médicamenteux des comprimés Taro-Fampridine sont : hypromellose, povidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, talc, éthylcellulose, triacétine, dioxyde de titane, glaciés de gomme-laque, oxyde de fer noir, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium

#### **Sous quelles formes le produit se présente-t-il?**

Taro-Fampridine se présente sous forme de comprimés à 10 mg à libération prolongée.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT de commencer à prendre Taro-Fampridine, discutez avec votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez déjà eu une crise convulsive. Taro-Fampridine ne doit pas s'employer chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives. Taro-Fampridine peut accroître le risque de crises convulsives.

Demandez à votre médecin si vous présentez des facteurs ou prenez des médicaments susceptibles d'accroître le risque de crises convulsives.

Il faut signaler à votre médecin tout problème médical ou toute maladie que vous présentez, même s'ils ne sont pas mentionnés ici.

Votre médecin devra vérifier le bon fonctionnement de vos reins avant d'instaurer le traitement, puis régulièrement pendant votre traitement.

De graves réactions allergiques ont été observées chez des patients traités par la fampridine. Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée, une démangeaison, une difficulté à respirer et une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Dans plusieurs cas, ces réactions sont survenues après la première dose. Obtenez du secours immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes.

Ce médicament peut donner lieu à des étourdissements ou à des problèmes d'équilibre, ce qui augmente le risque de tomber. Si vous utilisez une aide à la marche, une canne par exemple, vous devriez continuer à vous en servir au besoin.

#### **Risque de crises convulsives**

Il est important que vous preniez seulement un comprimé Taro-Fampridine de 10 mg le matin et un comprimé de 10 mg le soir, 12 heures après la dose du matin. Évitez de diviser, d'écraser, de sucer, de croquer ou de dissoudre les comprimés. La prise de plus d'un comprimé à la fois, la prise d'un comprimé plus souvent que toutes les 12 heures ou la prise d'un comprimé brisé peut accroître le risque de présenter un effet secondaire grave, tel qu'une crise convulsive.

- Si vous avez pris une dose de Taro-Fampridine supérieure à la dose prescrite, obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement en contactant le centre antipoison de votre région ou en composant le 911. Indiquez à la personne contactée que vous risquez d'avoir une crise convulsive après avoir pris trop de Taro-Fampridine.

- Si vous croyez avoir sauté une dose, ne prenez pas deux comprimés à la fois pour compenser. Prenez le prochain comprimé au moment où vous le prendriez normalement. Il faut toujours laisser écouler 12 heures entre chaque prise d'un comprimé.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre, y compris des suppléments de vitamines et de minéraux et des plantes médicinales, vous devez le dire à votre médecin.

Ne commencez à prendre aucun nouveau médicament avant d'en parler au médecin qui vous a prescrit Taro-Fampridine.

- 4-aminopyridine et autres médicaments contenant de la fampridine : Ne prenez pas Taro-Fampridine si vous prenez déjà une préparation de 4-aminopyridine (4-AP, fampridine) composée par votre pharmacien. Ces médicaments contiennent le même ingrédient actif que Taro-Fampridine et il faut arrêter de les prendre avant de commencer à prendre Taro-Fampridine, afin de réduire le risque d'effets secondaires graves.
- Médicaments ayant un effet sur les reins : Votre médecin devra redoubler de prudence si Taro-Fampridine est administré en même temps que d'autres médicaments pouvant avoir un effet sur la fonction rénale. Avertissez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants : des bêta-bloquants (carvédilol, pindolol, propranolol), la procainamide, la metformine, la ranitidine et la varénciline.

Pendant l'utilisation de Taro-Fampridine, il faut éviter de prendre certains médicaments agissant sur la fonction rénale, notamment la cimétidine et la quinidine.

### **UTILISATION CORRECTE DU PRODUIT**

Suivez toujours les directives de votre médecin concernant l'utilisation de Taro-Fampridine. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes. **Évitez de prendre plus de médicament que la dose prescrite.**

#### Dose :

Prenez un comprimé de 10 mg le matin et un comprimé le soir. **Il faut prévoir 12 heures**

**entre les deux prises. Évitez de prendre un comprimé plus souvent que toutes les 12 heures.** Les comprimés doivent se prendre sans nourriture.

Il faut avaler les comprimés entiers, avec un verre d'eau. Si vous êtes incapable d'avaler les comprimés Taro-Fampridine entiers, dites-le à votre médecin.

Évitez de diviser, d'écraser, de sucer, de croquer ou de dissoudre les comprimés. Un comprimé brisé risque de libérer trop de médicament à la fois et d'accroître la possibilité d'une crise convulsive.

Votre médecin doit évaluer votre capacité de marcher avant l'instauration du traitement par Taro-Fampridine, puis au bout des quatre premières semaines de traitement au plus tard. Si vous et votre médecin jugez que le traitement n'a pas eu d'effet bénéfique pendant cette période, il faut mettre fin au traitement.

Si la décision est prise de poursuivre le traitement, vous et votre médecin devez continuer à réévaluer votre état régulièrement. Il faudra interrompre le traitement si ce dernier ne vous apporte aucun bienfait.

#### Surdosage :

Prenez uniquement la dose que le médecin vous a prescrite. Ne changez pas votre dose de Taro-Fampridine. Si vous prenez une dose supérieure à la dose prescrite, vous risquez d'avoir une crise convulsive.

Si vous avez pris une dose de Taro-Fampridine supérieure à la dose prescrite par le médecin, obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement en contactant le centre antipoison de votre région ou en composant le 911, même en l'absence de symptômes. Indiquez à la personne contactée que vous risquez d'avoir une crise convulsive après avoir pris trop de Taro-Fampridine. Apportez les médicaments et leur emballage avec vous si vous allez à l'hôpital.

#### Dose oubliée :

Si vous sautez une dose, **ne prenez pas deux comprimés à la fois pour compenser.** Il faut toujours laisser écouler 12 heures entre chaque prise d'un comprimé.

**La prise d'une dose supérieure à la dose prescrite peut accroître le risque d'effets secondaires graves.**

**EFFETS INDÉSIRABLES ET MARCHE À SUIVRE**

Comme tous les médicaments, Taro-Fampridine peut avoir des effets indésirables. En présence de tout effet qui vous inquiète, y compris d'effets non décrits ici, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Crises convulsives :** Certaines personnes ont eu des convulsions pendant qu'elles prenaient Taro-Fampridine, y compris quelques-unes qui n'en avaient jamais eues auparavant. Si vous avez des convulsions pendant que vous prenez Taro-Fampridine, obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement et cessez de prendre Taro-Fampridine.

De graves réactions allergiques ont été observées chez des patients traités par la fampridine. Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée, une démangeaison, une difficulté à respirer et une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Dans plusieurs cas, ces réactions sont survenues après la première dose. Obtenez du secours immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes.

**Taro-Fampridine peut causer des effets secondaires. Veuillez passer en revue attentivement les renseignements suivants.**

**Effets secondaires très courants** (plus de 1 patient sur 10)

Infection urinaire

**Effets secondaires courants** (entre 1 et 10 patients sur 100)

Manque d'équilibre, étourdissements, maux de tête, faiblesse et fatigue, difficulté à dormir, anxiété, tremblements (peu intenses), engourdissement ou sensation de picotement, mal de gorge, difficulté à respirer (essoufflement), malaises (nausées), vomissements, constipation, hyperacidité gastrique, mal de dos.

**Effets secondaires peu courants** (entre 1 et 10 patients sur 1000)

Aggravation de la névralgie faciale

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces effets secondaires sous forme intense, avisez votre médecin immédiatement.

**EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE**

| Symptôme / effet   | Parlez-en à votre médecin ou au pharmacien  |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
|--|---|-------------------|---|
|  | Seulement dans les cas graves   | Dans tous les cas |   |
| <b>Courants</b><br>(plus de 1 patient sur 10)            | Essoufflement   |                   | √   |
| <b>Peu courants</b><br>(entre 1 et 10 patients sur 1000) | Convulsions (perte de connaissance avec tremblements incontrôlables)  |                   | √   |
|  | Réaction allergique (symptômes : éruption, démangeaison, difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge) |                   | √   |

*Cette liste n'est pas complète. Si vous présentez un effet inattendu pendant que vous prenez Taro-Fampridine, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conservez Taro-Fampridine à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Laissez les comprimés dans le flacon original pour les protéger de la lumière et de l'humidité. Conserver la plaquette dans la boîte. Ne retirer la plaquette qu'au moment de prendre le médicament. Chaque flacon contient 14 comprimés et un gel de silice à titre de déshydratant. Ne prenez pas le médicament après la date limite indiquée sur le flacon ou la boîte.

Gardez le produit hors de portée et de vue des enfants.

Il faut éviter de jeter les médicaments dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez au pharmacien quoi faire des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

On peut se procurer ce document ainsi que la monographie de produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé sur : [www.taro.ca](http://www.taro.ca)

ou en communiquant avec le promoteur,  
Taro Pharmaceuticals Inc., au : **1-800-268-1975**

Le présent dépliant a été rédigé par :  
Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton (Ontario) L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 5 novembre 2018