

amifampridine-CA

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr RUZURGI®

Comprimés d'amifampridine

10 mg

Inhibiteur des canaux potassiques

Médunik Canada
950, boul. Michèle-Bohec
Blainville (Québec) J7C 5E2
Canada

Date d'approbation initiale :
5 août 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 234655

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATION	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
3.3 Administration	7
3.4 Dose oubliée.....	7
4 SURDOSAGE	8
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
6.1 Populations particulières	10
6.1.1 Femmes enceintes	10
6.1.2 Allaitement	10
6.1.3 Enfants.....	10
6.1.4 Personnes âgées.....	11
7 EFFETS INDÉSIRABLES	11
7.1 Aperçu des effets indésirables	11
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	11
7.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (enfants)	13
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
8.1 Interactions médicament-médicament	13
8.2 Interactions médicament-aliment.....	15
8.3 Interactions médicament-plante médicinale	15
8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	15
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
9.1 Mode d'action	15
9.2 Pharmacodynamique.....	15
9.3 Pharmacocinétique	16
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
12 ESSAIS CLINIQUES	22
12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	22
12.2 Résultats de l'étude	22

13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATION

RUZURGI (amifampridine) est indiqué pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) symptomatique chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) doit être diagnostiqué par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience et des connaissances sur les caractéristiques cliniques de cette maladie.

RUZURGI ne doit être prescrit que par des professionnels de la santé qui ont de l'expérience dans le traitement d'un SMLE, connaissent le profil d'efficacité et d'innocuité de ce médicament et peuvent discuter des avantages et des risques du traitement avec les patients.

1.1 Enfants

Enfants (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RUZURGI chez les patients de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. RUZURGI n'est pas indiqué pour cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au total, 106 patients âgés atteints d'un SMLE ont reçu un traitement de RUZURGI dans des essais cliniques contrôlés et des programmes d'accès élargi. Selon ces données, il n'y a aucune différence significative quant à l'innocuité et l'efficacité entre les personnes âgées et les jeunes adultes. Cependant, en raison de la fréquence accrue d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux chez les personnes âgées, RUZURGI doit être instauré chez la population gériatrique à la dose la plus faible de la plage posologique, suivie d'un ajustement plus lent de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (7), populations particulières, personnes âgées, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

RUZURGI (amifampridine) est contre-indiqué chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT (5)**;
- présentent un antécédent de convulsions;
- prennent d'autres formes d'amifampridine ou d'autres aminopyridines.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Les situations suivantes peuvent affecter le dosage de RUZURGI (amifampridine) :

- La posologie doit être individualisée en fonction de la gravité de la maladie, de la réponse du patient au traitement et de la population à laquelle appartient le patient.
- RUZURGI est largement métabolisé/acétylé par la N-acétyltransférase 2 (NAT2). Par conséquent, RUZURGI doit être instauré à la dose initiale la plus faible recommandée chez les patients qui sont connus d'être des acétyleurs lents par la NAT2 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)**, **Posologie recommandée et modification posologique**; **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**, **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**; **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9)**, **Polymorphisme génétique**).
- RUZURGI peut s'accumuler chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée, RUZURGI doit être instauré à la dose la plus faible possible, puis la dose augmentée lentement jusqu'à l'atteinte de l'effet clinique tout en surveillant les effets indésirables et le degré de tolérance. Il faut faire preuve d'une prudence accrue lors de l'élaboration du schéma posologique des patients atteints d'insuffisance rénale grave. Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou ceux qui reçoivent un traitement de dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**, **Système rénal**; **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9)**, **Insuffisance rénale**).
- Afin d'éviter un surdosage, RUZURGI ne doit pas être pris en association avec d'autres formes d'amifampridine ou d'autres aminopyridines (voir **CONTRE-INDICATIONS (2)**).
- La prudence est de mise lorsqu'on administre RUZURGI aux patients présentant des facteurs de risque de torsade de pointes ou en association avec des médicaments qui causent un prolongement de l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**, **Appareil cardiovasculaire**; **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8)**; **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9)**, **Pharmacodynamique**).

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie doit être individualisée en fonction de la gravité de la maladie, de la réponse du patient au traitement et de la population à laquelle appartient le patient. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à l'atteinte de la dose efficace optimale ayant des effets secondaires minimaux. Une fois atteinte, la dose optimale doit être maintenue et la fréquence d'administration doit être ajustée en fonction des besoins.

Patients âgés de 6 ans et plus

RUZURGI doit être instauré à la dose la plus faible possible, puis augmenté lentement jusqu'à l'atteinte de l'effet voulu tout en surveillant étroitement le degré de tolérance et les effets indésirables. La dose recommandée administrée par voie orale est basée sur le poids corporel (voir Tableau 1).

Tableau 1 – Posologie recommandée pour les patients de 6 ans et plus

Âge et poids corporel	Dose initiale	Schéma d'ajustement posologique	Dose unitaire maximale recommandée	Dose totale maximale d'entretien quotidienne
Tous les patients pesant moins de 45 kg	De 5 mg à 10 mg par jour, en doses fractionnées (2 à 3 doses par jour)	Augmenter quotidiennement la dose par tranche de 2,5 mg* à 5 mg; fractionner jusqu'à 5 doses par jour	10 mg	40 mg
Tous les patients pesant 45 kg ou plus	De 10 mg à 20 mg par jour, en doses fractionnées (2 à 3 doses par jour)	Augmenter quotidiennement la dose par tranche de 5 mg à 10 mg; fractionner jusqu'à 5 doses par jour	20 mg	80 mg Certains patients peuvent tirer avantage d'une dose quotidienne totale de 100 mg.

* Consulter la section Administration (3.3) pour connaître la méthode à utiliser pour atteindre ces doses.

Acétyleurs lents par la N-acétyltransférase 2 (NAT2) connus :

La posologie initiale recommandée chez les patients pesant moins de 45 kg et qui sont connus d'être des acétyleurs lents par la NAT2 est de 5 mg par jour prise par voie orale en doses fractionnées (2 à 3 fois par jour). La dose initiale recommandée de RUZURGI chez les patients pesant 45 kg ou plus et qui sont connus d'être des acétyleurs lents par la NAT2 est de 10 mg par jour prise par voie orale en doses fractionnées (2 à 3 fois par jour) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Populations particulières; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9)**).

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :

RUZURGI n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés menés auprès de patients ou de volontaires atteints d'insuffisance hépatique, tout stade confondu. RUZURGI est largement métabolisé et une insuffisance hépatique pourrait ralentir son métabolisme et entraîner une concentration plasmatique plus élevée du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Fonction hépatique/biliaire/pancréatique; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Pharmacocinétique**).

L'instauration et l'ajustement de la dose de RUZURGI chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée doivent être effectués avec prudence en utilisant les doses initiales uniques et totales recommandées les plus faibles possible. Il est recommandé de faire preuve d'une prudence accrue et de surveiller les effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

La dose initiale recommandée chez les patients pesant moins de 45 kg atteints d'une insuffisance hépatique légère et modérée est de 5 mg par jour prise par voie orale en doses fractionnées (2 à 3 fois par jour) en utilisant la dose quotidienne totale la plus faible possible avec un maximum recommandé de 20 mg/jour. La dose initiale recommandée de RUZURGI

chez les patients pesant 45 kg ou plus atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée est de 10 mg par jour prise par voie orale en doses fractionnées (2 à 3 fois par jour) en utilisant la dose quotidienne totale la plus faible possible avec un maximum recommandé de 40 mg/jour. Aucune recommandation posologique pour RUZURGI ne peut être faite pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Populations particulières**).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

RUZURGI n'a pas fait l'objet d'essais contrôlés menés auprès de patients ou de volontaires atteints d'insuffisance rénale, tout stade confondu. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère, la posologie de RUZURGI doit être ajustée plus lentement, en utilisant la dose la plus faible possible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Système rénal**).

La posologie initiale recommandée pour les patients pesant moins de 45 kg atteints d'une insuffisance rénale est de 7,5 mg par jour prise par voie orale en doses fractionnées jusqu'à l'atteinte d'une dose quotidienne maximale de 20 mg. La posologie initiale recommandée de RUZURGI chez les patients pesant 45 kg et plus qui sont atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 90 mL/min) est de 15 mg par jour, prise par voie orale en doses fractionnées jusqu'à l'atteinte d'une dose quotidienne maximale de 40 mg (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Populations particulières**). Aucune recommandation posologique ne peut être faite quant à l'utilisation de RUZURGI chez les patients atteints d'une maladie rénale en phase terminale ou recevant un traitement de dialyse.

3.3 Administration

RUZURGI peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, l'administration de RUZURGI avec de la nourriture pourrait atténuer la paresthésie et l'inconfort abdominal (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Pharmacocinétique**).

Préparation d'une suspension de 1 mg/mL :

Lorsque les patients nécessitent une dose par tranche de moins de 5 mg, ont de la difficulté à avaler des comprimés ou requièrent une sonde d'alimentation, une suspension de 1 mg/mL peut être préparée (p. ex., en mettant trois (3) comprimés de 10 mg dans un contenant de 30 mL, en ajoutant 30 mL d'eau stérile et en agitant bien pendant 30 secondes).

Il n'est pas nécessaire d'écraser les comprimés avant de préparer la suspension. Une fois la suspension préparée, une seringue orale peut être utilisée afin d'administrer la dose appropriée par voie orale ou par la sonde d'alimentation. La suspension doit être réfrigérée entre les administrations et doit être bien agitée avant le prélèvement de chaque dose.

La suspension peut être conservée au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures. Toute portion inutilisée de la suspension doit être jetée après 24 heures.

3.4 Dose oubliée

Les patients qui manquent leur dose de quelques heures et qui présentent une faiblesse doivent prendre leur dose habituelle dès que possible. Si l'heure de leur prochaine dose approche, ils doivent prendre leur médicament à l'intervalle habituel suivant. Les patients ne doivent pas prendre de doses en double ou de doses supplémentaires.

4 SURDOSAGE

Les événements signalés après une surdose accidentelle de doses uniques répétées de RUZURGI 20 mg chez des patients recevant des doses chroniques stables comprenaient des spasmes musculaires diffus et une douleur thoracique, abdominale ou dorsale. Les effets indésirables signalés dans les rapports de cas après la prise de RUZURGI (amifampridine) à des doses de 300 mg par jour ou plus incluent : vomissements, nystagmus, convulsions et état de mal épileptique, rhabdomyolyse, douleurs thoraciques, diaphorèse, palpitations, tachycardie paroxystique supraventriculaire, prolongement transitoire de l'intervalle QTc, aspiration avec insuffisance respiratoire aiguë et arrêt cardiaque.

Les patients présentant une surdose présumée de RUZURGI doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'une réaction ou effet indésirable exagérée à RUZURGI, auquel un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré. Une surveillance par ECG est recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 10 mg	Dioxyde de silicium colloïdal, phosphate de calcium dibasique dihydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon de sodium.

Les comprimés de RUZURGI sont de forme ovale et de couleur blanche à blanc cassé. Ils ont une ligne sécable sur une face, le nombre « 10 » étant gravé du côté gauche de la ligne sécable et le nombre « 110 », du côté droit de celle-ci (« 10 | 110 »). L'inscription « JACOBUS » est gravée sur l'autre face des comprimés. Les comprimés de 10 mg ont une ligne sécable afin d'être plus faciles à couper.

RUZURGI est offert dans des bouteilles de 100 comprimés en PEHD contenant un sachet déshydratant et dotés d'un capuchon à vis en polypropylène à l'épreuve des enfants.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Prolongement de l'intervalle QTc : RUZURGI peut entraîner un prolongement de l'intervalle QTc chez les acétyleurs lents par la N-acétyltransférase 2 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Électrocardiographie**). Les médicaments qui causent un prolongement de l'intervalle QTc augmentent le risque de torsade de pointes, une tachyarythmie ventriculaire polymorphique. En général, le risque de torsade de pointes

augmente avec l'ampleur de prolongement de l'intervalle QTc produit par un médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou ressentie par le patient sous la forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

La prudence est de mise lorsque RUZURGI est administré aux patients qui présentent des facteurs de risque de torsade de pointes. Les facteurs de risque de torsade de pointes dans la population générale comprennent, sans s'y limiter : être de sexe féminin; avoir 65 ans ou plus; une prolongation de base de l'intervalle QT/QTc; un syndrome du QT long congénital; une maladie cardiaque (p. ex., infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque); des antécédents d'arythmie; une bradycardie (< 50 battements par minute) et des troubles de l'équilibre des électrolytes. L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'instauration ou la poursuite du traitement par RUZURGI.

Systeme endocrinien et métabolisme

L'exposition à RUZURGI est accrue chez les patients qui sont des acétyleurs lents de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9)**). Par conséquent, il faut instaurer le traitement par RUZURGI à la dose initiale la plus faible recommandée chez les patients qui sont connus d'être des acétyleurs lents par la NAT2 et surveiller ceux-ci afin de détecter la survenue de tout effet indésirable. L'ajustement de la dose doit être basé sur la réponse clinique et le degré de tolérance (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3), Posologie recommandée et modification posologique**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Les effets de RUZURGI n'ont pas été étudiés dans des conditions contrôlées chez des patients ou des volontaires atteints d'insuffisance hépatique, tout stade confondu. Puisque RUZURGI est largement métabolisé/acétylé par la N-acétyltransférase 2 (NAT2), une insuffisance hépatique peut causer une augmentation de l'exposition à RUZURGI. Par conséquent, il faut instaurer RUZURGI chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée en utilisant les doses initiales uniques et totales recommandées les plus faibles possible. Il est recommandé de faire preuve d'une prudence accrue et de surveiller les effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3) et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Systeme nerveux

Convulsions

RUZURGI peut causer des convulsions. Des cas de convulsions ont été observés chez des patients ayant ou non des antécédents de convulsions à différents moments suite à l'instauration du traitement par RUZURGI aux doses thérapeutiques recommandées. La survenue de convulsions pourrait être liée à la dose. Les patients ayant des antécédents de convulsions ou de tremblements n'ont pas été inclus dans les essais cliniques contrôlés sur RUZURGI. Certains patients prenaient des médicaments ou présentaient des états de comorbidité qui pourraient avoir abaissé leur seuil épileptogène (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8), Interactions médicament-médicament**). Une interruption du traitement par RUZURGI ou une diminution de la dose de celui-ci est à envisager chez les patients présentant des convulsions alors qu'ils sont sous traitement. RUZURGI est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de convulsions. Il doit être utilisé avec prudence en association avec des médicaments qui causent l'abaissement du seuil épileptogène (voir **CONTRE-INDICATIONS (2)**).

Systeme rénal

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de RUZURGI dans un cadre contrôlé chez des patients ou des volontaires atteints d'insuffisance rénale, tout stade confondu. La clairance rénale est une voie d'élimination de RUZURGI et de son métabolite inactif, la 3-N-acétyl-amifampridine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Insuffisance rénale**). Par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, il faut instaurer RUZURGI à la dose initiale recommandée la plus faible possible et surveiller étroitement les patients pour déceler les effets indésirables. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, il convient de faire preuve d'une prudence accrue et de surveiller la tolérance et les effets indésirables. Une réduction de la posologie de RUZURGI ou une interruption du traitement par celui-ci est à envisager, au besoin, chez les patients atteints d'insuffisance rénale selon l'effet clinique et le degré de tolérance au traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3), Insuffisance rénale**).

Sensibilité/résistance

Aucun cas de réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie liées à l'administration de RUZURGI n'a été signalé lors des essais cliniques. Cependant, puisque des cas d'anaphylaxie ont été signalés chez des patients prenant une autre aminopyridine, une anaphylaxie pourrait survenir avec RUZURGI également. Si une anaphylaxie survient, il faut cesser le traitement par RUZURGI et instaurer le traitement approprié.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur RUZURGI chez les femmes enceintes. RUZURGI et son métabolite traversent la barrière placentaire et pénètrent dans la circulation fœtale et le liquide amniotique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par RUZURGI (voir **EFFETS INDÉSIRABLES (7), Expérience d'accès étendu**).

RUZURGI devrait être utilisé pendant la grossesse seulement si un avantage potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

6.1.2 Allaitement

Aucune expérience d'utilisation de RUZURGI n'a été signalée chez les mères qui allaitent. On ne sait pas si RUZURGI ou son métabolite sont sécrétés dans le lait maternel, ou comment ils affectent la production du lait ou les effets qu'ils ont sur le bébé allaité.

Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut choisir entre l'interruption de l'allaitement ou du traitement médicamenteux en tenant compte de la nécessité clinique de traiter la mère par RUZURGI et de tout effet indésirable potentiel de RUZURGI ou de la maladie maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité.

6.1.3 Enfants

Il n'existe aucune expérience concernant l'innocuité et l'efficacité de RUZURGI dans un cadre contrôlé chez les patients pédiatriques atteints d'un SMLE. Sept patients âgés de 9 à 16 ans ont reçu RUZURGI en pratique clinique.

Il n'existe aucune donnée concrète sur la pharmacocinétique/l'exposition des patients pédiatriques atteints d'un SMLE âgés de 6 à 17 ans. L'utilisation de RUZURGI dans cette population est appuyée par des données probantes tirées d'études contrôlées portant sur RUZURGI menées chez des adultes atteints d'un SMLE, sur des données pharmacocinétiques sur des patients adultes, sur une modélisation et une simulation pharmacocinétiques visant à établir un schéma posologique pour les enfants, ainsi que sur certaines données d'innocuité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)**; **EFFETS INDÉSIRABLES (7)** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9)**).

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées.

6.1.4 Personnes âgées

D'après les données issues de l'étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un SMLE et de programmes d'accès élargi, un total de 106 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu un traitement par RUZURGI. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes.

RUZURGI est largement excrété par les reins et le risque de réactions indésirables au médicament peut être accru chez les patients dont la fonction rénale est compromise. Puisque les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale réduite, il faut faire preuve de prudence lors de la détermination et de l'ajustement de la dose individuelle. Il peut également être utile de surveiller la fonction rénale.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves suivants sont présentés ailleurs dans la monographie de produit :

- Convulsions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**)
- Hypersensibilité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**)

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Dans la mesure où les essais cliniques sont menés dans des conditions très strictes, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre d'une étude de pharmacologie clinique croisée à double insu en trois segments visant à évaluer les effets de RUZURGI sur la prolongation de l'intervalle QTc, RUZURGI a été administré en 4 doses égales de 30 mg à intervalles de 4 heures pendant une journée (c.-à-d. à une dose totale quotidienne de 120 mg, soit une dose 1,2 fois plus élevée que la dose quotidienne totale maximale recommandée) à 52 volontaires adultes sains (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9)**, **Électrophysiologie cardiaque**). Les effets indésirables survenus pendant leur traitement par RUZURGI avec une incidence supérieure d'au moins 2 % à celle observée avec le placebo sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets pendant leur traitement par RUZURGI avec une incidence supérieure d'au moins 2 % à celle observée avec le placebo

Effets indésirables classés selon leur classification par système et organe	RUZURGI (n = 52) %	Placebo (n = 49) %
Affections gastro-intestinales		
Dysesthésie orale	29	0
Douleur abdominale*	25	0
Dyspepsie	17	2
Nausées	10	2
Diarrhée	2	0
Affections générales et anomalies au site d'administration		
Gêne thoracique	2	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	8	2
Contractures musculaires	6	2
Extrémités douloureuses	2	0
Affections du système nerveux		
Dysesthésie	48	2
Étourdissements;	12	0
Hypoesthésie	6	0
Dysgueusie	2	0
Paresthésie	2	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Hoquet	2	0
Affections vasculaires		
Bouffée de chaleur	2	0

Effets indésirables classés selon leur classification par système et organe	RUZURGI (n = 52) %	Placebo (n = 49) %
Hypotension	2	0

* Inclut la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

Les sujets classés comme des acétyleurs lents d'après le génotypage pour les variantes du gène N-acétyltransférase 2 (NAT2) étaient plus susceptibles de présenter des effets indésirables pendant le traitement par RUZURGI que les acétyleurs intermédiaires ou rapides (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Polymorphisme génétique**).

Expérience acquise dans le cadre de l'accès élargi :

Dans le cadre de programmes d'accès élargi, 162 patients atteints d'un SMLE (dont 54 % étaient des femmes) ont été traités par RUZURGI. La durée médiane du traitement chez les patients pour lesquels on disposait de données relatives à l'exposition (n = 158) a été de 1,7 an (moyenne : 4,85 ans; plage allant de 1 jour à 27,6 ans), pour un total de 766,4 années-patients. L'âge des patients au moment de l'instauration du traitement par RUZURGI variait entre 21 et 84 ans (moyenne de 58,7 ans). La médiane et la moyenne de la dose quotidienne totale maximale étaient de 75 mg/jour et de 68,3 mg/jour, respectivement.

En général, les effets indésirables les plus couramment observés dans le cadre des programmes d'accès élargi ont été semblables à ceux observés lors de l'étude sur l'allongement de l'intervalle QT. De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés chez ≥ 5 % des patients : chutes, pneumonie, dyspnée, arthralgie, asthénie, dépression, dysphagie, céphalées, insomnie, vision trouble, anémie, anxiété, constipation, sensation d'avoir froid, reflux gastro-œsophagien pathologique et douleur. Puisque ces réactions ont été relevées rétrospectivement de programmes d'accès élargi, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence en lien avec l'utilisation de RUZURGI ou d'établir un lien de causalité entre ceux-ci et l'exposition au médicament.

7.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (enfants)

L'innocuité de RUZURGI a été évaluée chez 7 enfants âgés de 6 à moins de 18 ans, atteints d'un SMLE, ayant été traités par RUZURGI dans le cadre de programmes d'accès élargi pendant au moins 1 an. Les effets indésirables signalés chez ces patients étaient semblables à ceux observés chez les patients adultes atteints d'un SMLE et inclus un (1) patient avec des palpitations.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique dans un cadre contrôlé portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec RUZURGI. Les médicaments énumérés dans ce tableau sont déterminés en fonction soit de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses, soit d'interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/Nom usuel	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Médicaments ayant des effets cholinergiques (inhibiteurs directs ou indirects de l'acétylcholinestérase)	T/in vivo	Augmentation des effets cholinergiques de RUZURGI ou d'autres médicaments ayant des effets cholinergiques	Dans une étude <i>in vivo</i> , l'administration concomitante de l'amifampridine par voie intraveineuse et de la pyridostigmine par voie intraveineuse a entraîné une hausse de 21 % de la concentration sérique maximale de la pyridostigmine, mais n'a pas influé la pharmacocinétique de l'amifampridine.
Médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène	T	Accroissement du risque de convulsions	L'utilisation concomitante de RUZURGI et de médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène pourrait accroître le risque de convulsions. La décision d'administrer RUZURGI en concomitance avec des médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène doit être soupesée avec soin au vu de la gravité des risques associés.
Médicaments qui causent un prolongement de l'intervalle QT (consulter les listes actuelles de médicaments qui causent un prolongement de l'intervalle QTc)	T	Prolongement de l'intervalle QT	La prudence est de mise lorsque RUZURGI est administré en association avec des médicaments qui causent un prolongement de l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Électrophysiologie cardiaque).

Nom propre/Nom usuel	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant entraîner une réduction des électrolytes sériques, y compris, sans s'y limiter, les diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; et corticostéroïdes à dose élevée	T	Prolongement de l'intervalle QT	La prudence est de mise lorsque RUZURGI est administré avec des médicaments qui peuvent diminuer les taux sériques de potassium, de magnésium et/ou de calcium en raison d'une augmentation potentielle de l'effet de prolongement de l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Électrophysiologie cardiaque).

Légende : T = Théorique

8.2 Interactions médicament-aliment

RUZURGI peut être pris avec ou sans nourriture.

8.3 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le mode d'action thérapeutique de l'amifampridine chez les patients atteints d'un SMLE n'a pas été entièrement élucidé. L'amifampridine est un inhibiteur des canaux potassiques à large spectre.

9.2 Pharmacodynamique

L'effet pharmacodynamique atteint son point culminant dans les 1 à 3,5 heures suivant l'administration et disparaît généralement dans les 3 à 6 heures suivant celle-ci.

L'interruption du traitement par l'amifampridine peut causer une détérioration de la capacité du patient à bouger dans son lit, à sortir de son lit, à se lever d'une chaise, de la dysphagie ou de la dyspnée. Les patients retrouvent leur force habituelle dès l'administration d'une première

dose correspondant à leur schéma posologique précédant l'interruption (voir **ESSAIS CLINIQUES (12)**).

Électrophysiologie cardiaque :

L'effet de l'amifampridine sur le prolongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo et par traitement actif menée chez 52 sujets en bonne santé (dont 23 sujets ayant un phénotype d'acétyleur par la N-acétyltransférase 2 [NAT2] lent). Les participants de l'étude ont été administré 120 mg d'amifampridine sur une journée, fractionnés en 4 doses égales de 30 mg à des intervalles de 4 heures (dose 1, 2, 3 et 4).

L'amifampridine a été associé à un prolongement de l'intervalle QTcF de 1 à 24 h après l'administration, inclusivement, avec une différence maximale de la variation moyenne de l'intervalle QTcF de référence par rapport au placebo de 6,14 ms (IC à 90 % : 4,03 à 8,25) au point d'évaluation de 15 h. Dans le sous-groupe d'acétyleurs lents, la différence maximale de la variation moyenne de l'intervalle QTcF de référence par rapport au placebo a été de 8,29 ms (IC à 90 % : 5,10 à 11,49) au point d'évaluation de 13,5 h. Aucun sujet individuel n'a connu une augmentation de l'intervalle QTcF > 30 ms.

Le traitement par l'amifampridine a été associé à une réduction de la fréquence cardiaque, avec une différence maximale de la variation moyenne du rythme cardiaque de référence par rapport au placebo de -3,15 bpm (IC à 90 % : -4,81, -1,50) au point d'évaluation de 13 h. Dans le sous-groupe d'acétyleurs lents, la différence maximale de la variation moyenne du rythme cardiaque de référence par rapport au placebo a été de -5,91 bpm (IC à 90 % : -8,35, -3,48) au point d'évaluation de 12,5 h.

Après l'administration de la première dose de 30 mg, la C_{max} moyenne de l'amifampridine était de 113 ng/ml (24,5 % de CV) chez les acétyleurs lents (n = 23), 52,4 ng/ml (54,4 % de CV) chez les acétyleurs intermédiaires (n = 26) et 20,9 ng/ml (7,0 % de CV) chez les acétyleurs rapides (n = 3).

9.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la forme libre d'amifampridine contenue dans RUZURGI est approximativement proportionnelle à la dose. L'état d'équilibre a généralement été atteint dans la journée suivant l'administration. L'administration de doses multiples chez des sujets sains n'a pas entraîné d'accumulation de l'amifampridine et n'a causé qu'une accumulation modérée de son métabolite, la 3-N-acétyl-amifampridine.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'amifampridine chez des sujets sains à jeun

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_½ (h)	ASC₀-dernière concentration (ng·h/mL)	Cl/F (L/h)
Dose unique moyenne de 20 mg	61,2	0,5	3,53	137,3	143,3
Dose unique moyenne de 30 mg	105,3	0,5	3,72	227,4	130,4

Absorption : La biodisponibilité absolue de l'amifampridine n'a pas été évaluée. L'amifampridine est absorbé de façon approximativement proportionnelle à la dose avec une constance de vitesse d'absorption de premier ordre de $0,9 \pm 0,2$ heure⁻¹ (plage : 0,3 à 1,6 heure⁻¹) et un délai médian pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) de 0,5 heure après l'administration.

Effet de la nourriture

D'après l'étude de pharmacocinétique menée chez des sujets sains, par rapport à une administration chez des sujets à jeun, l'administration de doses d'amifampridine de 20 et 30 mg avec un repas riche en matières grasses standard a entraîné une diminution significative de la C_{max} (41 % et 52 %, respectivement) et une augmentation de la T_{max} médiane (entre 0,5 heure et 1,0 heure); l'administration de la dose de 20 mg n'a entraîné aucun changement de l'ASC₀-dernière concentration et la dose de 30 mg a entraîné une diminution de 23 % de celle-ci.

RUZURGI peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, la nourriture peut atténuer la paresthésie et l'inconfort abdominal.

Distribution : Chez des volontaires sains, l'amifampridine démontre un volume de distribution modéré à élevé (environ 5 à 20 L/kg) et une clairance orale apparente élevée d'environ 150 à 200 L/h.

La liaison aux protéines plasmatiques humaines in vitro de l'amifampridine et de son métabolite, la 3-N-acétyl-amifampridine, était de 25,3 % et de 43,3 %, respectivement.

Métabolisme : L'amifampridine est principalement métabolisé par la N-acétyltransférase 2 (NAT2) au métabolite inactif 3-N-acétyl amifampridine (3-AC). L'amifampridine peut aussi être métabolisé par la N-acétyltransférase 1 (NAT1), mais à un rythme beaucoup plus lent. L'amifampridine n'est pas métabolisé par la famille d'enzymes du cytochrome P450.

Des études qui ont examiné le potentiel de l'amifampridine à inhiber ou induire l'activité des CYP P450 humains ont conclu que l'amifampridine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur majeur des isoformes du CYP. Les études sur les interactions entre les transporteurs ont conclu que l'amifampridine présente une faible inhibition envers le transporteur OCT2, mais aucune inhibition envers la glycoprotéine P, ou les transporteurs BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OAT1 et OAT3. Des études plus approfondies ont aussi indiqué que l'amifampridine n'est pas un substrat des transporteurs OAT1, OAT3, OCT2 et de la glycoprotéine P.

Élimination : À la suite de l'administration par voie orale d'une unique dose de 20 ou 30 mg d'amifampridine à des volontaires sains, la clairance orale (CL/F) apparente de celui-ci a été de 149 à 214 L/h et la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) moyenne était de 3,6 à 4,2 heures. La $T_{1/2}$ moyenne de son métabolite, la 3-N-acétyl-amifampridine, était de 4,1 à 4,8 heures.

La majorité (> 65 %) de l'amifampridine administré aux volontaires en bonne santé a été excrétée dans l'urine de ceux-ci sous forme du composé d'origine ou de son métabolite inactif, la 3-N-acétyl-amifampridine; le statut nutritionnel du sujet n'a pas modifié de façon significative la quantité de médicament excrétée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Un modèle pharmacocinétique de population a été élaboré à l'aide de données observées chez les adultes. D'après ce modèle, l'exposition chez les enfants a été prédite à l'aide de l'échelle allométrique de poids se basant sur des données pharmacocinétiques observées chez les adultes. Ces analyses ont montré que la clairance d'amifampridine augmente avec la prise de poids corporel. Ainsi, un schéma posologique fondé sur le poids est nécessaire pour obtenir une exposition à l'amifampridine chez les enfants de 6 à moins de 18 ans qui serait semblable à celle observée chez les adultes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [3]; ESSAIS CLINIQUES (12)**).

Personnes âgées : Selon les données recueillies auprès de 106 patients gériatriques, aucune différence pharmacocinétique pour l'amifampridine n'a été observée chez les personnes âgées (≥ 65 ans) comparativement aux patients adultes plus jeunes. Cependant, en raison de la fréquence accrue de la diminution de la fonction hépatique et rénale, et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux chez les personnes âgées, il ne peut être exclu que la clairance de RUZURGI chez les personnes âgées soit plus lente (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)**).

Grossesse et allaitement : Il n'existe aucune expérience dans un cadre contrôlé concernant l'utilisation de l'amifampridine dans les cas de grossesses. Aucune issue défavorable n'a été rapportée en lien avec les 5 cas connus de grossesses menées à terme chez des patientes atteintes d'un SMLE recevant l'amifampridine à titre humanitaire. Cependant, les résultats de l'une de ces grossesses indiquent que l'amifampridine et son métabolite inactif, la 3-N-acétyl-amifampridine, traversent la barrière placentaire et pénètrent dans la circulation fœtale et le liquide amniotique.

Il n'existe aucune expérience concernant l'amifampridine chez les mères qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Femmes enceintes**).

Polymorphisme génétique :

Des variantes génétiques dans le gène de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) affectent la vitesse et l'ampleur du métabolisme de l'amifampridine. Chez les sujets sains, les « acétyleurs lents » (c.-à-d. porteurs de deux allèles à fonction lente) présentaient des concentrations plasmatiques moyennes d'amifampridine plus élevées que les « acétyleurs intermédiaires » (c.-à-d. porteurs d'un allèle à fonction lente et d'un allèle à fonction rapide) et les « acétyleurs rapides » (c.-à-d. porteurs de deux allèles à fonction rapide).

Dans l'étude de l'évaluation de l'ECG (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (9), Pharmacodynamique**), les acétyleurs lents (n = 23) présentaient une

ASC_{0-4h} moyenne 2,7 fois plus élevée et une C_{max} moyenne 2,2 fois plus élevée que les acétyleurs intermédiaires (n = 26) après l'administration de la première dose de 30 mg d'amifampridine. Les acétyleurs lents avaient une ASC_{0-4h} moyenne 6,9 fois plus élevée et une C_{max} moyenne 5,4 fois plus élevée que les acétyleurs rapides (n = 3) après l'administration de la première dose.

Dans la population générale, la prévalence du phénotype d'acétyleur lent de la NAT2 est d'environ 40 à 60 % dans les populations blanches et afro-américaines, et d'environ 10 à 30 % dans les populations ethniques asiatiques (personnes d'ascendance japonaise, chinoise ou coréenne).

Origine ethnique : Dans l'analyse pharmacocinétique de population effectuée dans le cadre de l'étude DAPPER (voir **ESSAIS CLINIQUES (12)**), il y avait trop peu de non-Blancs dans la population de patients pour évaluer les effets de la race.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'amifampridine n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés menés auprès de patients ou de volontaires atteints d'insuffisance hépatique, tout stade confondu. L'insuffisance hépatique peut ralentir le métabolisme de l'amifampridine, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées.

L'instauration et l'ajustement de la dose d'amifampridine chez des patients atteints d'un SMLE présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent être effectués avec prudence en utilisant les doses quotidiennes uniques et totales les plus faibles possible. Il faut faire preuve d'une prudence accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en surveillant l'effet clinique et le degré de tolérance (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)**, **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique**; **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**, **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Insuffisance rénale : Le traitement par RUZURGI n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés menés auprès de patients atteints d'insuffisance rénale, tout stade confondu. L'amifampridine et son métabolite, 3-N-acétyl-amifampridine, sont éliminés par le système rénal. Le métabolite est susceptible de s'accumuler chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, instaurer RUZURGI à la dose la plus faible possible et surveiller étroitement les avantages cliniques et les effets indésirables. Il faut faire preuve d'une prudence accrue chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Il n'existe aucune donnée pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou ceux qui reçoivent un traitement dialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**, **Système rénal**).

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Bouteille (comprimés) :

Avant la distribution aux patients :

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Garder le contenant hermétiquement fermé avec le sachet déshydratant à l'intérieur de celui-ci

après son ouverture.

Conserver à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Après la distribution aux patients :

Conserver à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant un maximum de 3 mois.
Protéger contre l'humidité.

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

Suspension de 1 mg/mL :

La suspension peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 24 heures. Jetez toute portion inutilisée de la suspension après 24 heures.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

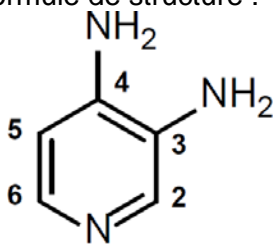
Substance pharmaceutique

Nom propre : Amifampridine

Nom chimique : 3,4-Pyridinediamine, 3,4-Diaminopyridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅H₇N₃, 109,13 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'amifampridine est un solide cristallin blanc à blanc cassé. L'amifampridine est légèrement soluble dans l'eau, dans l'éthanol, dans le liquide intestinal simulé (LIS) à l'état de jeûne, dans le LIS alimenté, dans le liquide gastrique simulé (LGS) à l'état de jeûne, dans le tampon glycine à pH 10 et dans le tampon citrate-phosphate à pH 8. Elle est soluble dans le tampon glycine à pH 9 et dans le tampon citrate-phosphate à pH 4 à 7. L'amifampridine est complètement soluble dans le tampon citrate-phosphate à pH 2,6 à 3. Il a été déterminé que la structure de l'amifampridine était une forme cristalline anhydre.

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'étude de retrait DAPPER comprenait une conception d'essai randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et enrichie, dans laquelle les patients avaient un âge moyen de 56 ans (étendue : 23-83). Les deux tiers des patients étaient des femmes et 90 % d'entre eux étaient caucasiens. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la catégorisation de l'ampleur du changement des résultats du test chronométré du lever de chaise de Mathias (3TUG) (p. ex., détérioration de plus de 30 %) après le retrait de RUZURGI par rapport à la moyenne appariée dans le temps des résultats des évaluations par le 3TUG réalisées au début de l'étude. Le 3TUG est un indicateur permettant de mesurer le temps qu'il faut à une personne pour se lever d'une chaise, marcher 3 mètres, et revenir à la chaise pendant 3 tours consécutifs sans pause. Plus le score du 3TUG est élevé, plus le handicap présenté par le patient est important. Les patients sélectionnés avaient reçu un diagnostic clinique de SMLE et recevaient un traitement stable d'amifampridine depuis au moins 3 mois avant leur inclusion. Les patients qui respectaient les critères d'admission et répondaient de façon suffisante à leur dose habituelle d'amifampridine pendant l'étape 1 (référence) de l'étude ont été répartis aléatoirement à l'étape 2 pour poursuivre leur traitement par l'amifampridine (groupe de traitement continu par RUZURGI) ou pour passer graduellement au placebo sur 3,5 jours (groupe de passage progressif au placebo) avec un maximum de 16 heures supplémentaires sans médicament actif. L'objectif de l'étude était d'arrêter complètement le médicament actif même si le patient remplissait le critère d'évaluation principal de l'efficacité. Les patients qui remplissaient l'un des critères d'abandon ont été catégorisés pour l'analyse du 3TUG selon leur dernière observation au moment de l'effet « maximal du médicament » théorique pendant la phase 2 reportée. Au cours de l'étape 3, la dose initiale d'amifampridine a été rétablie et les patients ont reçu leur congé une fois jugés stables sur le plan clinique.

12.2 Résultats de l'étude

Une plus grande proportion de patients dans le groupe de passage progressif au placebo (13 patients sur 18 ou 72 %) ont présenté une détérioration de > 30 % au test final 3TUG après le retrait de RUZURGI comparativement à 0 % (0 patient sur 14) dans le groupe de traitement continu par RUZURGI (Tableau 6). Parmi les patients du groupe de passage progressif au placebo, 2 ont présenté une détérioration > 200 % et 1 a présenté une détérioration de > 100 % à 200 %. Les résultats d'un certain nombre de critères d'évaluation secondaires sur l'efficacité appuient également les résultats du critère d'évaluation principal. Les résultats étaient aussi constants entre les populations d'analyse de l'efficacité, IdT et ESP.

Tableau 6 - Résumé des données du test final 3TUG lors du retrait de RUZURGI (étape 2) – population IdT.

Changements aux résultats du 3TUG	Nombre (%) de patients		
	Passage progressif au placebo	Traitement continu par RUZURGI	Valeur de p
	n = 18	n = 14	
Aucun changement (aucune détérioration)	5 (28)	14 (100)	< 0,0001
Détérioration de > 30 %	13 (72)	0	

a : « Aucun changement » a été défini comme l'intervalle entre une détérioration inférieure à 30 % et une amélioration inférieure à 30 %

b : Valeur de p selon la méthode exacte de Fisher.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë à la dose

Une évaluation de la toxicité portant sur une dose unique a été menée chez des chiens dans le cadre d'une phase d'augmentation de la dose, qui a ensuite conduit à une étude sur le degré de tolérance de doses multiples. Les chiens ont bien toléré l'administration biquotidienne d'une capsule orale d'amifampridine jusqu'à une dose de 1,05 mg/kg (2,1 mg/kg/jour). Deux des animaux traités par l'amifampridine ont été euthanasiés après l'administration d'une dose de 2,1 mg/kg (4,2 mg/kg/jour) en raison d'une combinaison de signes cliniques incluant une diminution de l'activité, des convulsions prolongées ou non, une hyperréactivité, des tremblements légers à sévères, gésir sur le côté, un museau enflé et mou, une salivation modérée à sévère, des halètements, une démarche anormale, une miction intermittente et une incoordination. Les observations macroscopiques de ces animaux ont inclus la présence d'un liquide clair autour du museau, du cou et des pattes avant, de foyers sombres dans l'intestin grêle et d'une coloration anormalement foncée du thymus. Des signes cliniques indésirables ont aussi été observés après l'administration d'une dose plus faible de 1,3 mg/kg/jour (étude portant sur une dose unique). Ceux-ci incluaient une légère salivation, des halètements, une respiration laborieuse, une toux, un léchage excessif et un grattage excessif du visage avec les pattes.

Toxicité de doses multiples :

Une série d'études sur la toxicité des doses répétées d'amifampridine ont été menées chez des rats (durée maximale de 6 mois), des souris (durée maximale d'un mois) et des chiens (durée maximale de 9 mois). Le résumé suivant met l'accent sur les études pivots de cette série, soit l'étude de toxicité portant sur des doses répétées d'une durée de 6 mois chez les rats et l'étude de toxicité portant sur des doses répétées d'une durée de 9 mois chez les chiens.

Dans le cadre d'une étude par voie alimentaire de 6 mois avec une période de rétablissement de 1 mois menée chez des rats, l'amifampridine a été administré par voie orale à des doses cibles de 15, 45 et 135 mg/kg/jour. Les femelles et les mâles ont respectivement bien toléré l'administration de l'amifampridine à des doses de ≤ 45 mg/kg/jour et ≤ 135 mg/kg/jour. Aucun décès lié au médicament n'a été observé. Une perte de poids et/ou une diminution du gain de poids liées au produit test ont été observées avec les doses de ≥ 45 mg/kg/jour, ces changements devenant indésirables chez les femelles à une dose de 135 mg/kg/jour. Un

rétablissement du gain de poids est survenu lors de la période de 1 mois sans administration du médicament.

Dans le cadre d'une étude de toxicité de 9 mois avec une période de rétablissement de 28 jours menée chez des chiens, l'amifampridine a été administré sous forme de capsules orales à des doses de 0,13, 0,52, 1,04 et 2,10 mg/kg/jour. Tous les animaux traités par une dose de $\leq 1,04$ mg/kg/jour ont survécu jusqu'à l'euthanasie prévue. La mort est survenue chez deux mâles et de deux femelles qui avaient reçu un niveau de dose de 2,10 mg/kg/jour et qui ont dû être euthanasiés au jour 1 alors qu'ils étaient moribonds en raison de convulsions prolongées suivant l'administration de la deuxième dose. Aucun changement microscopique pouvant expliquer les signes cliniques observés n'a été relevé chez les animaux euthanasiés prématurément. La majorité des animaux restants dans le groupe posologique ont montré plusieurs signes cliniques liés au produit test au Jour 1. Ceux-ci incluaient une démarche anormale, une toux, une fermeture partielle à complète d'un œil ou des deux yeux, une incoordination, une hyperactivité, des tremblements, une prostration, une salivation, des convulsions prolongées ou non, des étouffements, un décubitus latéral (c.-à-d., gésir sur le côté), une dilatation d'une ou des deux pupilles et des comportements répétitifs (c.-à-d., se gratter le visage avec les pattes et se secouer la tête). Les animaux ayant survécu à la dose de 2,1 mg/kg/jour d'amifampridine avaient récupéré dès le jour suivant et n'ont plus reçu de dose jusqu'au retrait de l'étude. Une diminution du gain pondéral a été observée chez les mâles recevant une dose de 1,04 mg/kg/jour d'amifampridine et cet effet a été considéré comme un événement indésirable. Un rétablissement a pu être observé à la fin de la période de 1 mois sans administration du médicament.

Les doses sans effet nocif observable (DSENO) dérivées des études portant sur des doses répétées de 6 mois chez les rats et de 9 mois chez les chiens sont les suivantes :

Étude	DSENO	Exposition à la DSEO
Étude portant sur des doses répétées de 6 mois chez les rats	DSENO chez les mâles = 100,72 mg/kg/jour	C _{max} . de l'amifampridine = 475 ng/ml C _{max} . du 3-AC = 2 670 ng/ml
	DSENO chez les femelles = 42,74 mg/kg/jour	C _{max} . de l'amifampridine = 21,5 ng/ml C _{max} . du 3-AC = 686 ng/ml
Étude portant sur des doses répétées de 9 mois chez les chiens*	DSENO chez les mâles = 0,52 mg/kg/jour	C _{max} . de l'amifampridine = 108 ng/ml ASC = 740 h.ng/ml
	DSENO chez les femelles = 1,04 mg/kg/jour	C _{max} . de l'amifampridine = 215 ng/ml ASC = 1 280 h.ng/ml

* Les concentrations du métabolite 3-AC n'étaient pas quantifiables chez le chien à tout niveau de dose après l'administration de l'amifampridine; 3-AC = 3-N-acétyl-amifampridine.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité de RUZURGI (amifampridine) n'a été réalisée.

Lors d'une étude de carcinogénicité de 104 semaines sur l'amifampridine sous forme de sel de phosphate, l'administration par voie orale de 0, 15, 48 ou 105 mg/kg/jour de phosphate d'amifampridine a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs utérines (carcinome de l'endomètre et combinaison adénome de l'endomètre/carcinome de l'endomètre/carcinome épidermoïde) aux doses moyennes et élevées. La faible dose (15 mg/kg/jour), qui correspond à une dose de 80 mg/jour chez l'humain, n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence de tumeurs.

Dans le cadre d'une étude de carcinogénicité par voie alimentaire de deux ans chez des rats,

l'administration de phosphate d'amifampridine a aussi causé une petite augmentation, significative sur le plan statistique et liée à la dose, de l'incidence de schwannomes chez les mâles et les femelles. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Génotoxicité

L'amifampridine ne s'est pas montré mutagène dans une épreuve de mutation inverse bactérienne *in vitro* (test d'Ames) et ne s'est pas non plus montré clastogène lors d'un test du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vivo* chez la souris. L'amifampridine s'est cependant montré clastogène dans un test du lymphome de souris *in vitro* sans activation métabolique. Le métabolite 3-AC s'est montré négatif dans le test d'Ames et dans le test du lymphome de souris *in vitro*.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude animale évaluant le risque d'effets indésirables de RUZURGI (amifampridine) sur la fertilité et le développement embryofœtal n'a été réalisée.

Dans les études chez l'animal sur l'amifampridine sous forme de sel de phosphate, l'administration de phosphate d'amifampridine à des rates pendant la grossesse et la lactation a causé des effets toxiques sur le développement (augmentation du taux de mortinaissances et de mortalité des ratons, diminution du poids des ratons et retard du développement sexuel) à des doses liées à une concentration plasmatique maternelle du médicament inférieure à la concentration thérapeutique.

Du phosphate d'amifampridine a aussi été administré par voie orale à des doses de 0, 7,5, 22,5 ou 75 mg/kg/jour à des rats et des rates avant ainsi que pendant l'accouplement. L'administration du médicament s'est poursuivie jusqu'à l'organogenèse chez les femelles. L'administration du phosphate d'amifampridine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité.

Toxicité sur des sujets jeunes

Aucune étude évaluant la toxicité potentielle de l'amifampridine chez de jeunes animaux n'a été menée.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**P^rRUZURGI[®]
Comprimés d'amifampridine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Ruzurgi** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Ruzurgi**.

Pourquoi Ruzurgi est-il utilisé?

Ruzurgi est utilisé pour le traitement des symptômes du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) chez les patients âgés de 6 ans et plus. On ne sait pas si Ruzurgi est efficace ou si son utilisation est sécuritaire chez les enfants de moins de 6 ans.

Comment Ruzurgi agit-il?

On ne comprend pas encore totalement la façon dont Ruzurgi agit chez les patients atteints de SMLÉ.

Quels sont les ingrédients de Ruzurgi?

Ingrédients médicinaux : amifampridine.

Ingrédients non médicinaux (énumérés en ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, phosphate de calcium dibasique dihydraté et stéarate de magnésium.

Ruzurgi est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés de 10 mg

Ne prenez pas Ruzurgi si :

- Vous êtes allergique à Ruzurgi ou à l'un de ses ingrédients.
- Vous avez déjà fait des convulsions.
- Vous prenez d'autres formes d'amifampridine ou d'autres aminopyridines.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Ruzurgi, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes porteur d'un gène connu pouvant réduire la capacité de votre corps à dégrader un médicament;
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez déjà fait des convulsions;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
 - On ne sait pas si Ruzurgi peut nuire à votre bébé à naître.
 - Si vous êtes enceinte, votre professionnel de la santé et vous-même déciderez si vous devez prendre Ruzurgi.
 - Si vous êtes une femme pouvant avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par RUZURGI.

- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si Ruzurgi est excrété dans le lait maternel. Communiquez avec votre professionnel de la santé afin de déterminer la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par Ruzurgi.

Autres mises en garde à connaître :

- RUZURGI peut occasionner des problèmes touchant votre rythme cardiaque appelés prolongement de l'intervalle QTc, en particulier si vous êtes porteur d'un gène connu pouvant réduire la capacité de votre corps à dégrader RUZURGI. Vous pourriez ne présenter aucun symptôme ou vous pourriez présenter des étourdissements, un évanouissement, des convulsions ou avoir l'impression que votre cœur a sauté ou ajouté un battement. Si ces symptômes persistent, ils peuvent entraîner une mort subite. Vous pourriez être plus à risque si vous avez eu ou avez :
 - une crise cardiaque;
 - une insuffisance cardiaque congestive;
 - des battements cardiaques ou un rythme cardiaque irréguliers;
 - un blocage dans une ou plusieurs des artères qui affectent le débit sanguin vers votre cœur;
 - une fréquence cardiaque anormalement rapide;
 - des palpitations cardiaques (sensation que votre cœur a sauté un battement ou a ajouté un battement supplémentaire);
 - des antécédents familiaux de mort cardiaque subite survenue chez une ou des personnes âgées de moins de 50 ans;
 - des problèmes d'anomalie de l'électrocardiogramme (ECG) appelée « syndrome du QT long »;
 - du diabète;
 - des déséquilibres des taux d'électrolytes dans votre corps (potassium, magnésium et calcium).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Ruzurgi :

- Les médicaments qui interfèrent avec la transmission d'influx nerveux entre les nerfs et les muscles, comme la pyridostigmine
- Les médicaments qui augmentent le risque de convulsions
- Les médicaments qui peuvent affecter les taux d'électrolytes (potassium, magnésium et calcium) dans votre corps :
 - Diurétiques
 - Laxatifs et lavements
 - Certains antibiotiques
 - Doses élevées de stéroïdes
- Certains médicaments qui ont un effet sur votre fréquence cardiaque, comme :
 - Antiarythmiques (comme le flécaïnide et la propafénone)
 - Antipsychotiques (comme la chlorpromazine et l'halopéridol)
 - Antidépresseurs (comme la fluoxétine et l'amitriptyline)
 - Opioïdes (comme la méthadone)
 - Certains antibiotiques (comme l'érythromycine, la clarithromycine et la ciprofloxacine)
 - Antipaludiques (comme la quinone et la chloroquine)

- Antifongiques (comme le kétoconazole)
- Inhibiteurs des kinases (comme le sunitinib)
- Inhibiteurs des histones désacétylases (comme le vorinostat)
- Agonistes des récepteurs bêta-2-adrénérgiques (comme le salmétérol)

Comment prendre Ruzurgi :

- Prenez Ruzurgi exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- **Ne changez pas** votre dose de Ruzurgi.
- **N'arrêtez pas** la prise de Ruzurgi avant d'en avoir discuté avec votre professionnel de la santé.
- Ruzurgi peut être pris avec ou sans nourriture. Prendre RUZURGI avec des aliments peut aider à vous soulager si vous présentez des effets secondaires de douleur à l'estomac, des picotements dans différentes parties de votre corps ou des nausées.
- Les comprimés de Ruzurgi peuvent être coupés en deux si vous avez besoin de moins d'un comprimé complet pour obtenir la dose adéquate.
- Si vous avez besoin de moins de la moitié d'un comprimé pour obtenir votre dose prescrite, si vous avez de la difficulté à avaler les comprimés ou si vous nécessitez une sonde d'alimentation, vous pouvez préparer une suspension de 1 mg/mL en suivant les instructions ci-dessous :

Vous aurez besoin :



D'une bouteille vide de
30 mL



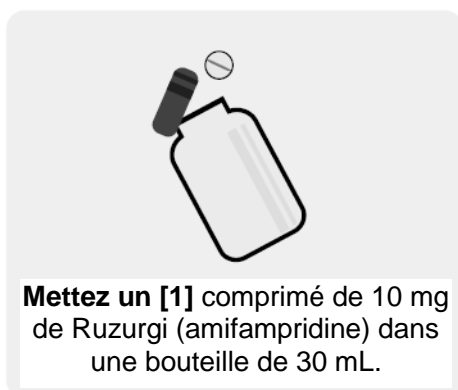
D'eau stérile



D'une seringue orale
de 10 mL avec un
embout de cathéter

Seulement de l'eau stérile doit être utilisée pour mélanger Ruzurgi (n'utilisez pas de la nourriture ou un autre liquide).

Procédure pour préparer une suspension de 1 mg/mL (10 mL) si vous avez besoin de 10 mg du médicament OU MOINS à chaque dose :



Mettez un [1] comprimé de 10 mg de Ruzurgi (amifampridine) dans une bouteille de 30 mL.

Étape 1



Remplissez une seringue orale avec 10 mL d'eau stérile et videz le contenu de celle-ci dans la bouteille de 30 mL.

Étape 2



Étape 3

Procédure pour préparer une suspension de 1 mg/mL (30 mL) si vous avez besoin de **PLUS de 10 mg du médicament à chaque dose** :



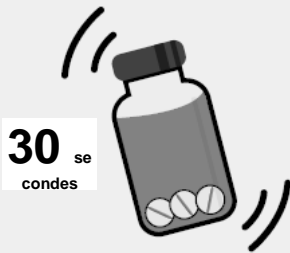
Mettez trois (3) comprimés de 10 mg de Ruzurgi (amifampridine) dans une bouteille de 30 mL.

Étape 1



Remplissez une seringue orale avec 10 mL d'eau stérile et videz le contenu de celle-ci dans la bouteille de 30 mL. Effectuez cette étape trois (3) fois afin d'obtenir un volume total de 30 mL, équivalent à une dose de 30 mg.

Étape 2



Fermez la bouteille avec son bouchon et agitez-la bien

Étape 3

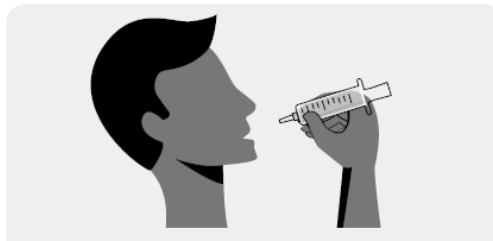
Préparez une nouvelle suspension tous les jours. Conservez la suspension au réfrigérateur entre les utilisations et agitez-la bien avant de prélever votre dose. Jetez toute portion inutilisée de la suspension après 24 heures.

Procédure pour prendre Ruzurgi par la bouche :



Retirez le bouchon de la bouteille et utilisez une seringue orale avec un embout de cathéter pour prélever la suspension et mesurer la dose prescrite.

Étape 4

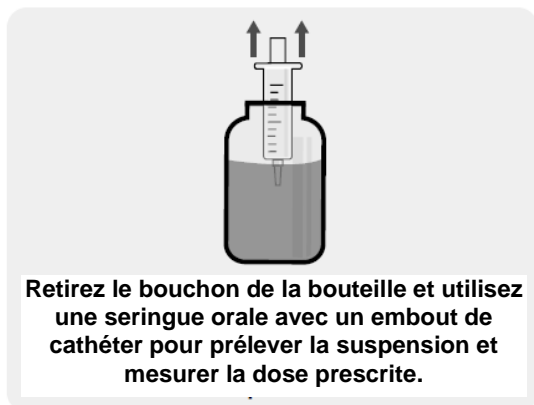


Administrez-vous la suspension par la bouche. Pour les patients qui nécessitent plus de 10 mg du médicament à chaque dose : répétez les étapes 4 et 5 jusqu'à ce que vous avez pris votre dose prescrite.

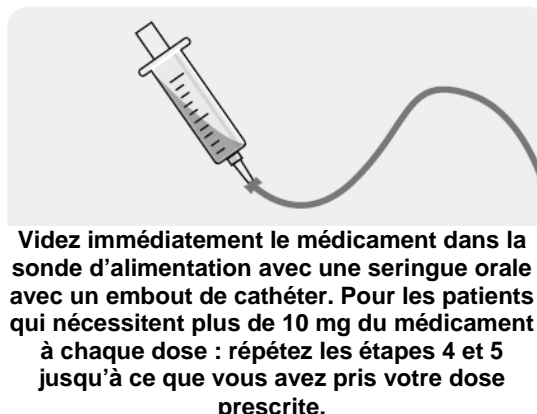
Étape 5

Procédure pour prendre Ruzurgi avec une sonde d'alimentation :

N'utilisez qu'une seringue orale avec un embout de cathéter. Communiquez avec votre professionnel de la santé concernant la taille et le type de cathéter que vous devriez utiliser.



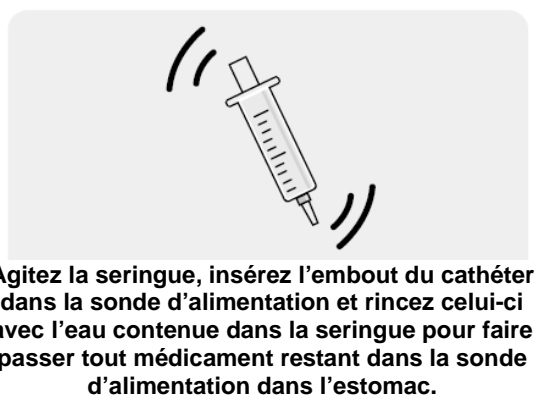
Étape 4



Étape 5



Étape 6



Étape 7

Dose habituelle :

- Votre médecin décidera de votre dose en fonction de votre état et de la façon dont vous réagissez à RUZURGI.
- Vous prendrez probablement RUZURGI 2 à 3 fois par jour et jusqu'à 5 fois par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Ruzurgi, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre dose, que vous vous en rendez compte quelques heures après et que vous ressentez une sensation de faiblesse, prenez votre dose oubliée dès que possible. Si vous avez oublié votre dose et qu'il est bientôt l'heure de prendre votre prochaine dose,

prenez-la à votre prochaine dose. **Ne doublez pas** votre dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Ruzurgi?

En prenant Ruzurgi, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants de Ruzurgi sont :

- Des picotements au niveau de la bouche, de la langue, du visage, des doigts, des orteils et d'autres régions du corps;
- Une altération du goût (engourdissement ou picotements dans la bouche, sur les lèvres ou la langue);
- Un changement ou une diminution du sens du toucher (engourdissement ou picotements dans les doigts);
- Des maux d'estomac;
- Une indigestion;
- Des étourdissements;
- Des nausées;
- La diarrhée.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT Convulsions			✓
PEU COURANT Réaction d'hypersensibilité : rash, démangeaisons ainsi que de la difficulté à respirer, avec ou sans enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

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

Entreposage :

Conservez Ruzurgi dans le contenant de la pharmacie à température ambiante (entre 20° et 25°C) pendant un maximum de 3 mois. Protégez de l'humidité.

Conservez les suspensions orales de Ruzurgi préparées au réfrigérateur entre les administrations pendant un maximum de 24 heures. Jetez toute portion inutilisée de la suspension après 24 heures.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Ruzurgi, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<https://www.medunikcanada.com/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 855 633-8645.

Le présent dépliant a été rédigé par Médunik Canada.

Dernière révision le 5 août 2020