

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

Pr **FIRDAPSE™**

Comprimés d'amifampridine

Comprimés à 10 mg d'amifampridine (soit 18,98 mg de phosphate d'amifampridine),  
pour la voie orale

Inhibiteur des canaux potassiques

Kye Pharmaceuticals Inc.  
2233 Argentia Rd., East Tower,  
Suites 302 & 302A,  
Mississauga, Ontario  
L5N 2X7

Date d'approbation initiale:  
31 juillet 2020

Date de révision:  
23 septembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation: 243044

## TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
3.1 Considérations posologiques .....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
3.3 Administration .....	6
3.4 Dose oubliée .....	6
<b>4 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
6.1 Populations particulières .....	9
6.1.1 Femmes enceintes .....	9
6.1.2 Femmes qui allaitent .....	9
6.1.3 Enfants .....	9
6.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
7.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques .....	10
7.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques .....	11
7.4 Anomalies des résultats de laboratoire : Données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	12
7.5 Effets indésirables observés lors des essais cliniques (pédiatrie) .....	12
7.6 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation .....	12
<b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu .....	12
8.2 Interactions médicament-médicament .....	12
8.3 Interactions médicament-aliment .....	13
8.4 Interactions médicament-plante médicinale .....	13
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	13
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>13</b>
9.1 Mode d'action .....	13
9.2 Pharmacodynamie .....	13
9.3 Pharmacocinétique .....	14
<b>10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>16</b>
<b>11 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES</b> .....	<b>16</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>17</b>
<b>12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>17</b>

<b>13</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>17</b>
	13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	17
	13.2 Résultats des études .....	19
<b>14</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT</b> .....	<b>24</b>

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

### 1 INDICATIONS

FIRDAPSE (amifampridine) est indiqué pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE).

FIRDAPSE ne doit être prescrit que par des professionnels de la santé qui ont l'expérience dans le traitement du SMLÉ, qui connaissent bien l'efficacité et le profil d'innocuité de FIRDAPSE et qui sont en mesure de discuter des bienfaits et des risques du traitement avec les patients.

#### 1.1 Enfants

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de FIRDAPSE chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Lors des études cliniques sur FIRDAPSE (études 1 et 2), 25,4 % (16 sur 63) des patients atteints du SMLÉ traités par FIRDAPSE avaient ≥ 65 ans.

Ces études n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'il y avait des différences quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement entre les patients âgés et les patients plus jeunes [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques].

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'amifampridine est contre-indiquée chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à une autre aminopyridine;
- qui ont des antécédents de crises convulsives;
- qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement;
- qui prennent d'autres formes d'amifampridine ou d'autres aminopyridines.

### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 3.1 Considérations posologiques

La dose de FIRDAPSE doit être ajustée graduellement en fonction des besoins de chaque patient.

La prudence s'impose quand on administre FIRDAPSE à des patients qui présentent des facteurs de risque de torsade de pointes ou en association avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; SURDOSAGE; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie].

### **3.2 Posologie recommandée et modification posologique**

Patients adultes âgés de 18 ans ou plus ayant reçu un diagnostic de SMLE :

- La dose initiale recommandée est de 15 mg par jour, par voie orale, en doses fractionnées (3 fois par jour). Si on sait que le patient est un acétyleur rapide de la N-acétyltransférase 2 (NAT2), la dose initiale peut être de 30 mg.
- La posologie peut être augmentée de 5 mg par jour tous les 3 ou 4 jours; il faut surveiller le patient de près pour détecter les effets indésirables.
- La dose totale quotidienne maximale recommandée est de 80 mg.
- Chaque dose ne doit pas dépasser 20 mg.

#### **Enfants**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants [voir INDICATIONS, Enfants].

#### **Personnes âgées**

En règle générale, la dose doit être établie avec prudence chez les personnes âgées, car celles-ci sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de souffrir de maladies concomitantes ou de prendre d'autres médicaments.

#### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

La clairance rénale est une voie d'élimination de l'amifampridine et de son métabolite inactif, la 3-N-acétyl-amifampridine, et l'exposition à l'amifampridine est plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, il faut surveiller de près les patients atteints d'insuffisance rénale pour détecter les effets indésirables. Aucune posologie de FIRDAPSE ne peut être recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques].

#### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

FIRDAPSE n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés auprès de patients ou de volontaires présentant un degré quelconque d'insuffisance hépatique. Comme FIRDAPSE est largement métabolisé, une insuffisance hépatique peut en ralentir le métabolisme, ce qui peut entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées du médicament. Par conséquent, lors de l'instauration du traitement par FIRDAPSE, il faut surveiller les patients qui présentent un degré quelconque d'insuffisance hépatique pour détecter les effets indésirables. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut envisager de modifier la dose de FIRDAPSE ou d'abandonner FIRDAPSE au besoin, selon l'effet clinique et la tolérabilité du traitement [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques].

#### **Acétyleurs lents de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) connus**

L'exposition à FIRDAPSE est plus élevée chez les patients qui sont des acétyleurs lents de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques]. Par conséquent, quand on instaure le traitement par FIRDAPSE chez un acétyleur lent de la NAT2, il faut surveiller le patient de près

pour détecter les effets indésirables.

### 3.3 Administration

FIRDAPSE doit être pris par voie orale en doses fractionnées, 3 à 4 fois par jour. FIRDAPSE peut être pris avec ou sans nourriture.

### 3.4 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Il ne doit pas prendre deux doses ou des doses supplémentaires.

## 4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage par FIRDAPSE n'a été rapporté durant les études cliniques.

D'après un rapport de cas, un patient de 65 ans atteint de SMLE a accidentellement reçu une dose quotidienne totale d'amifampridine de 360 mg/jour (plus de 4 fois la dose quotidienne totale maximale recommandée); il a été hospitalisé à la suite d'une faiblesse généralisée, d'une paresthésie, de nausées, de vomissements et de palpitations. Le patient a présenté des convulsions et une tachycardie supraventriculaire paroxysmique et, quatre jours après l'hospitalisation, il a fait un arrêt cardiaque. Le patient a été réanimé et s'est rétabli après le retrait de l'amifampridine.

Les patients qui ont pu faire un surdosage de FIRDAPSE doivent être surveillés pour déceler les signes ou symptômes de réactions ou d'effets indésirables marqués à FIRDAPSE, et le traitement symptomatique approprié doit être mis en route immédiatement. Une surveillance électrocardiographique est recommandée.

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 10 mg  Chaque comprimé sécable contient 10 mg d'amifampridine, l'équivalent de 18,98 mg de phosphate d'amifampridine	stéarate de calcium dioxyde de silice colloïdal cellulose microcristalline

Les comprimés FIRDAPSE à 10 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, ronds et sécables. Chaque comprimé porte l'inscription « CATALYST » sur le côté plat, et l'inscription « 211 | 10 » de part et d'autre de la rainure sécable. Les comprimés sont sécables en deux le long de la rainure.

Les comprimés FIRDAPSE sont présentés dans des flacons à l'épreuve des enfants contenant 240 comprimés.

## **6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Pouvoir carcinogène**

Au cours d'une étude alimentaire de deux ans sur le pouvoir carcinogène menée sur des rats, l'incidence des schwannomes bénins et malins a été faible chez les mâles et/ou les femelles à tous les paliers de dose, et l'incidence des adénomes et carcinomes de l'endomètre a augmenté aux paliers de dose moyen et élevé [voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE]. L'importance de ces tumeurs chez les patients est inconnue. Chez l'humain, les schwannomes sont en général bénins.

### **Appareil cardiovasculaire**

#### Prolongation de l'intervalle QTc

FIRDAPSE peut causer une prolongation de l'intervalle QTc chez les acétyleurs lents de la N-acétyltransférase 2 [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc]. Les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc accroissent le risque de torsade de pointes, qui est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec le degré de prolongation de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou causer chez le patient des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite de cause cardiaque.

La prudence s'impose si FIRDAPSE est administré à des patients qui présentent des facteurs de risque de torsade de pointes. Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comprennent, sans toutefois s'y limiter, le sexe féminin, l'âge de 65 ans et plus, une prolongation de l'intervalle QT/QTc au départ, un syndrome du QT long congénital, une maladie du cœur (p. ex. infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque), des antécédents d'arythmies, de la bradycardie (< 50 battements par minute) et des troubles électrolytiques. Il faut corriger l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie avant l'instauration ou la poursuite du traitement par FIRDAPSE.

### **Système endocrinien et métabolisme**

L'exposition à FIRDAPSE est plus élevée chez les patients qui sont des acétyleurs lents de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques]. Par conséquent, lors de l'instauration du traitement par FIRDAPSE, il faut surveiller de près les acétyleurs lents de la NAT2 connus afin de détecter les effets indésirables [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

## **Fonction hépatique, biliaire et pancréatique**

Les effets de FIRDAPSE n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées chez des patients ou des volontaires présentant un degré quelconque d'insuffisance hépatique. Comme FIRDAPSE est largement métabolisé/acétylé par la N-acétyltransférase 2 (NAT2), une insuffisance hépatique peut entraîner une augmentation de l'exposition [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques]. Par conséquent, lors de l'instauration du traitement par FIRDAPSE, il faut surveiller de près les patients atteints d'insuffisance hépatique pour détecter les effets indésirables [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

## **Système immunitaire**

### Hypersensibilité

Lors des essais cliniques, aucune réaction d'hypersensibilité ni d'anaphylaxie n'a été associée à l'administration de FIRDAPSE. L'anaphylaxie a été rapportée chez des patients prenant une autre aminopyridine; par conséquent, elle peut se produire avec FIRDAPSE. En cas d'anaphylaxie, il faut interrompre l'administration de FIRDAPSE et entreprendre le traitement qui s'impose.

## **Système nerveux**

### Crises convulsives/convulsions

FIRDAPSE peut causer des crises convulsives. Les crises convulsives ont été observées à différents moments après l'instauration du traitement, à une fréquence d'environ 2 %, chez des patients n'ayant pas d'antécédents de telles crises qui ont reçu FIRDAPSE à raison des doses recommandées. Beaucoup de patients prenaient des médicaments ou étaient atteints de comorbidités qui auraient pu abaisser leur seuil épiléptogène. FIRDAPSE doit être utilisé avec prudence en association avec des médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène [voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament]. Il se peut que les crises convulsives soient provoquées de façon proportionnelle à la dose. Envisager d'arrêter le traitement par FIRDAPSE ou d'en réduire la dose chez les patients atteints de crises convulsives pendant le traitement. FIRDAPSE est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives [voir CONTRE-INDICATIONS].

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison d'effets indésirables tels qu'une somnolence, des étourdissements, des crises convulsives et une vision floue, l'amifampridine peut avoir un effet léger ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à faire fonctionner des machines. Le patient doit user de prudence s'il doit conduire ou faire fonctionner des machines qui pourraient présenter un danger.

## **Fonction rénale**

La clairance rénale est une voie d'élimination de l'amifampridine et de son métabolite inactif, la 3-N-acétyl-amifampridine, et l'exposition à l'amifampridine est plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières états pathologiques]. Par conséquent, lors de l'instauration du

traitement par FIRDAPSE, il faut surveiller de près les patients atteints d'insuffisance rénale pour détecter les effets indésirables [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

## **Appareil respiratoire**

Compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, l'amifampridine pourrait exacerber les symptômes d'asthme. Les patients atteints d'asthme doivent recevoir un traitement qui maîtrise leurs symptômes. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de bronchospasme et de crise d'asthme, dont certains étaient graves, ont été signalés chez des patients asthmatiques et des patients ayant des antécédents d'asthme.

### **6.1 Populations particulières**

#### **6.1.1 Femmes enceintes**

FIRDAPSE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par FIRDAPSE. Comme il n'y a pas eu d'études adéquates et rigoureusement contrôlées sur l'utilisation de FIRDAPSE chez des femmes enceintes, on ne sait pas si le médicament est associé à un risque d'effets néfastes sur le développement du fœtus.

L'administration d'amifampridine pendant l'organogenèse n'a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal chez les lapins. Chez les rats, l'administration d'amifampridine pendant la gestation et la lactation a entraîné une augmentation du nombre de mères accouchant de ratons mort-nés [voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

#### Registre des grossesses

Un registre des grossesses a été créé pour la collecte de renseignements sur l'effet de l'exposition à FIRDAPSE pendant la grossesse. On encourage les professionnels de la santé à y inscrire des patientes, et les femmes enceintes à s'y inscrire elles-mêmes en composant sans frais le 1-855-212-5856.

#### **6.1.2 Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si l'amifampridine est excrétée dans le lait humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent.

Les effets bénéfiques sur le développement et la santé de l'allaitement doivent être pris en compte parallèlement aux besoins cliniques de FIRDAPSE chez la mère et à tout effet indésirable possible du traitement pour le nourrisson allaité ou résultant de la maladie sous-jacente de la mère.

Chez les rates en lactation, l'amifampridine a été excrétée dans le lait et a atteint des concentrations semblables à celles des concentrations plasmatiques maternelles.

#### **6.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de FIRDAPSE chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **6.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques sur FIRDAPSE n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'il y avait des différences quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Lors des études cliniques (études 1 et 2), 25,4 % (16 sur 63) des patients atteints du SMLE traités par FIRDAPSE avaient  $\geq$  65 ans.

En règle générale, la dose doit être établie avec prudence chez les personnes âgées, car celles-ci sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de souffrir de maladies concomitantes ou de prendre d'autres médicaments.

### **7 EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **7.1 Aperçu des effets indésirables**

Les réactions indésirables graves suivantes sont décrites ailleurs dans la monographie :

- Crises convulsives [voir Mises en garde et précautions]
- Hypersensibilité [voir Mises en garde et précautions]

Les réactions indésirables associées à FIRDAPSE qui ont été rapportées le plus souvent (> 10 %) chez des personnes en bonne santé et des patients atteints de SMLE traités par FIRDAPSE lors des études cliniques comprennent la paresthésie périphérique et péri-buccale, les étourdissements, les céphalées et l'hypoesthésie orale.

#### **7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre 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.

Lors d'essais contrôlés et non contrôlés (études 1 et 2) menés chez des patients atteints de SMLE, 63 patients ont reçu FIRDAPSE, y compris 40 patients pendant plus de 6 mois et 39 patients pendant plus de 12 mois. Lors d'un programme d'accès élargi, 139 patients atteints de SMLE ont reçu FIRDAPSE, y compris 102 patients pendant plus de 6 mois, 77 patients pendant plus de 12 mois et 53 patients pendant plus de 18 mois.

L'étude 1 était une étude sur l'arrêt du traitement, avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et double insu menée chez des adultes atteints de SMLE. Après une phase de préinclusion ouverte initiale (jusqu'à 90 jours), les patients ont été répartis au hasard à la poursuite du traitement par FIRDAPSE ou au passage à un placebo, pendant une phase à double insu de 14 jours. Après les évaluations finales, les patients pouvaient reprendre le traitement par FIRDAPSE pendant une durée maximale de deux ans (phase d'analyse de l'innocuité à long terme en mode ouvert de l'étude).

Pendant la phase de préinclusion ouverte de l'étude 1, 53 patients ont reçu FIRDAPSE pendant une durée moyenne de 81 jours à raison de la posologie moyenne quotidienne de 50,5 mg/jour. L'âge moyen des patients était de 52,1 ans, et 66 % étaient des femmes. Un total de

42 patients n'avaient jamais reçu l'amifampridine avant le début de l'étude. Le Tableau 2 présente les réactions indésirables survenues à une fréquence de 5 % ou plus chez les 42 patients atteints de SMLE qui venaient de commencer le traitement par FIRDAPSE durant la phase de préinclusion de l'étude.

**Tableau 2 – Résumé des réactions indésirables survenues à une fréquence  $\geq$  5 % chez les patients atteints de SMLE commençant le traitement par FIRDAPSE pendant l'étude 1**

	<b>FIRDAPSE N = 42 %</b>
Paresthésie*	62
Infection des voies respiratoires supérieures	33
Douleur abdominale	14
Nausées	14
Diarrhée	14
Mal de tête	14
Taux d'enzymes hépatiques élevés**	14
Dorsalgie	14
Hypertension	12
Spasmes musculaires	12
Étourdissements	10
Asthénie	10
Faiblesse musculaire	10
Douleur aux extrémités	10
Cataracte	10
Constipation	7
Bronchite	7
Chute	7
Lymphadénopathie	7

\* Comprend la paresthésie, la paresthésie orale et l'hypoesthésie orale.

\*\* Comprend les taux élevés d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST), de lactate déshydrogénase (LDH) et de gammaglutamyl transférase (GGT)

Dans l'ensemble de la population traitée pendant l'étude 1 (n = 53), y compris la phase à double insu et la phase d'analyse de l'innocuité à long terme en mode ouvert de deux ans, les réactions indésirables additionnelles survenues chez au moins 5 % des patients comprenaient : dyspnée, infection urinaire, reflux gastro-œsophagien, insomnie, œdème périphérique, pyrexie, infection virale, hausse du taux de créatine phosphokinase sanguine, dépression, érythème, hypercholestérolémie et grippe. Ces patients ont reçu FIRDAPSE à raison d'une dose moyenne quotidienne de 66 mg.

### **7.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques**

Affections oculaires : vision floue, diplopie

Troubles gastro-intestinaux : vomissements

Troubles du système nerveux : syndrome cholinergique, trouble de l'attention, dysgueusie

Affections psychiatriques : anxiété, paresse  
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sueurs froides, hyperhidrose  
Troubles vasculaires : extrémités froides

#### **7.4 Anomalies des résultats de laboratoire : Données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

Chez les patients atteints de SMLE nouvellement traités par FIRDAPSE pendant l'étude 1, 6 sujets (14 %) ont présenté une hausse des taux d'enzymes hépatiques (y compris l'alanine aminotransférase [ALT], l'aspartate aminotransférase [AST], la lactate déshydrogénase [LDH] et la gammaglutamyl transférase [GGT]) (Tableau 2). Une augmentation du taux sanguin de créatine kinase et une hypercholestérolémie ont aussi été signalées.

#### **7.5 Effets indésirables observés lors des essais cliniques (pédiatrie)**

L'emploi de FIRDAPSE n'a pas été étudié chez les enfants.

#### **7.6 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Troubles cardiovasculaires : arythmie, palpitations  
Troubles oculaires : photophobie  
Troubles généraux : malaise, perte de poids  
Troubles gastro-intestinaux : dysphagie  
Troubles du système nerveux : myoclonies, somnolence, crises convulsives  
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents d'asthme, hypersécrétion bronchique, toux, bronchospasme  
Troubles vasculaires : syndrome de Raynaud

### **8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **8.1 Aperçu**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse particulière n'a été menée avec FIRDAPSE.

#### **8.2 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude clinique n'a été menée sur les interactions avec d'autres médicaments. Toutefois, d'après les propriétés pharmacodynamiques de FIRDAPSE et les rapports de cas, l'utilisation des médicaments suivants doit faire l'objet d'une observation étroite.

#### **Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène**

L'utilisation concomitante de FIRDAPSE avec des médicaments qui diminuent le seuil épileptogène peut augmenter le risque de convulsions [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]. La décision d'administrer FIRDAPSE avec des médicaments abaissant le seuil épileptogène doit être prise avec soin en tenant compte de la gravité des risques associés. Ces médicaments comprennent la majorité des antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion et le tramadol.

## **Médicaments à effets cholinergiques**

L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments à effets cholinergiques (p. ex., inhibiteurs directs ou indirects de la cholinestérase) peut accentuer les effets cholinergiques de FIRDAPSE et de ces médicaments, et augmenter le risque de réactions indésirables.

## **Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc**

La prudence s'impose si FIRDAPSE est administré avec des médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QTc, en raison d'effets additifs potentiels [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; SURDOSAGE; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque]. Il faut consulter les listes actuelles des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc.

## **Médicaments qui peuvent réduire les taux sériques d'électrolytes**

La prudence s'impose si FIRDAPSE est administré avec des médicaments qui peuvent réduire les taux sériques de potassium, de magnésium et/ou de calcium, en raison d'une exacerbation potentielle de l'effet de prolongation de l'intervalle QTc [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; SURDOSAGE; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque]. Les médicaments qui peuvent diminuer les taux d'électrolytes sont notamment les suivants : diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; et corticostéroïdes à fortes doses.

### **8.3 Interactions médicament-aliment**

L'amifampridine peut être prise avec ou sans nourriture.

### **8.4 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

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

### **9.1 Mode d'action**

Le mécanisme par lequel l'amifampridine exerce son effet thérapeutique chez les patients atteints du SMLE n'a pas été entièrement élucidé. In vitro, à de fortes concentrations, l'amifampridine est un inhibiteur des canaux potassiques voltage-dépendants.

### **9.2 Pharmacodynamie**

#### **Électrophysiologie cardiaque**

Au cours d'une étude électrocardiographique croisée, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo et par substance active menée auprès de sujets en bonne santé du génotype acétyleur lent de la N-acétyltransférase 2 (N = 52), le phosphate d'amifampridine a

été administré à des doses uniques de 30 mg et de 60 mg (soit respectivement 1,5 et 3 fois la dose unique maximale recommandée de 20 mg). Les différences maximales par rapport au placebo pour ce qui est du changement moyen de l'intervalle QTcF par rapport au départ étaient de 4,2 ms (IC à 90 % : de 1,7 à 6,8) deux heures après la prise de la dose de 30 mg et de 5,5 ms (IC à 90 % : de 2,8 à 8,1) quatre heures après la prise de la dose de 60 mg [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; SURDOSAGE; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc].

Le phosphate d'amifampridine a aussi été associé à une baisse de la fréquence cardiaque. Les différences maximales par rapport au placebo pour ce qui est de la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au départ étaient de -5,4 bpm (IC à 90 % : de -7,3 à -3,5) 1,25 heure après la prise de la dose de 30 mg et de -4,9 bpm (IC à 90 % : de -6,8 à -3,0) 1,5 et deux heures après la prise de la dose de 60 mg.

Les  $C_{max}$  moyennes (écart type) pour l'amifampridine étaient de 72,1 (33,3) ng/mL pour le traitement par la dose unique de 30 mg et de 137 (49,2) ng/mL pour le traitement par la dose unique de 60 mg, des valeurs comparables à celles produites chez les acétyleurs lents de la N-acétyltransférase 2 avec la dose clinique maximale recommandée de 20 mg quatre fois par jour (toutes les 4 heures) [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique].

### 9.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'amifampridine est similaire chez les personnes en bonne santé et les patients atteints de SMLE. Après l'administration d'une seule dose ou de doses multiples, l'ASC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  étaient très variables entre les sujets. L'exposition à FIRDAPSE augmentait proportionnellement avec la dose lorsque les doses orales uniques étaient comprises entre 20 mg et 80 mg.

Quelle que soit la dose administrée, l'exposition générale ( $C_{max}$  et ASC) dépend du phénotype du métabolisme de la N-acétyltransférase (NAT). Chez les acétyleurs rapides, la concentration maximale moyenne ( $C_{max}$ ) et l'ASC de l'amifampridine sont respectivement environ 3,5 à 4,5 fois et 5,6 à 9 fois plus basses que chez les acétyleurs lents.

**Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'amifampridine chez des sujets en bonne santé ayant reçu une seule dose de 10 mg**

Dose unique (10 mg) Moyenne	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (heures)	$t_{1/2}$ (heures)	$ASC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL (L/h)	Vd (L)
Acétyleurs rapides	9,91	0,805	1,21	11,1	920	1575
Acétyleurs lents	34,4	1,14	2,60	68,9	150	577

Au cours d'une étude à doses multiples, chez des sujets en bonne santé qui recevaient la dose maximale recommandée d'amifampridine (20 mg 4 fois par jour [toutes les 4 heures]), la  $C_{max}$  moyenne a varié entre 13,3 et 24,4 ng/mL chez les acétyleurs rapides et entre 67,1 et 97,1 ng/mL chez les acétyleurs lents les jours 1, 3 et 4 de la prise du médicament.

**Absorption** : La concentration plasmatique maximale d'amifampridine est atteinte de 20 minutes à 1 heure après l'administration. Un repas riche en lipides et en calories a diminué le taux d'exposition à l'amifampridine ( $C_{max}$ ) de 44 % et le degré d'exposition au médicament ( $ASC_t$ ) de 20 % par rapport à la prise à jeun. Cette diminution de l'exposition n'est pas considérée comme étant cliniquement significative. L'amifampridine peut être prise avec ou sans nourriture.

**Distribution** : Les données issues d'études in vitro sur le plasma humain ont montré que le phosphate d'amifampridine marqué au  $^{14}C$  n'était pas fortement lié aux protéines plasmatiques, la fraction libre se situant entre 88,0 et 91,2 %, selon la concentration.

**Métabolisme** : L'amifampridine subit une biotransformation importante par la N-acétyltransférase 2 (NAT2) en 3-N-acétyl-amifampridine, qui est considérée comme un métabolite inactif.

**Élimination** : L'amifampridine est principalement éliminée par biotransformation en 3-N-acétyl-amifampridine et, dans une moindre mesure, par voie rénale. La demi-vie terminale est comprise entre 1,8 et 2,5 heures chez les sujets en bonne santé. Après l'administration de FIRDAPSE à des sujets en bonne santé, 93 % à 100 % de la dose administrée ont été éliminés dans l'urine sous forme d'amifampridine ou de 3-N-acétyl amifampridine en 24 heures.

### Populations particulières et états pathologiques

**Pédiatrie** : La pharmacocinétique n'a pas été établie chez les enfants.

**Gériatrie** : Lors des études cliniques (études 1 et 2), 25,4 % (16 sur 63) des patients atteints du SMLE traités par FIRDAPSE avaient  $\geq 65$  ans.

En règle générale, la dose doit être établie avec prudence chez les personnes âgées, car celles-ci sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de souffrir de maladies concomitantes ou de prendre d'autres médicaments.

**Grossesse et allaitement** : Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de FIRDAPSE chez les femmes enceintes. On ignore si FIRDAPSE est sécrété dans le lait maternel.

**Polymorphisme génétique** : Les variantes génétiques du gène de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) ont un effet sur la vitesse et l'ampleur du métabolisme de FIRDAPSE. Chez les acétylateurs lents (c.-à-d. les personnes porteuses de deux allèles à fonction réduite), la  $C_{max}$  est de 3,5 à 4,5 fois plus élevée et l'ASC, de 5,6 à 9 fois plus élevée que chez les acétylateurs rapides (c.-à-d. les personnes porteuses de deux allèles à fonction normale). Par conséquent, lors de l'instauration du traitement par FIRDAPSE, il faut surveiller de près les acétylateurs lents de la NAT2 pour détecter les effets indésirables [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. Dans la population générale, la prévalence du phénotype acétylateur lent de la NAT2 est de 40 à 60 % chez les populations de race blanche et afro-américaine, et de 10 à 30 % chez les populations asiatiques (personnes d'origine japonaise, chinoise ou coréenne).

**Origine ethnique** : Dans une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de sujets en bonne santé et de patients, la race des patients ne s'est pas révélée déterminante pour la clairance orale de l'amifampridine.

**Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de FIRDAPSE n'a pas été étudié. FIRDAPSE est fortement métabolisé par la N-acétyltransférase 2 (NAT2), et une insuffisance hépatique peut causer une augmentation de l'exposition. Par conséquent, lors de l'instauration du traitement par FIRDAPSE, il faut surveiller les patients qui présentent un degré quelconque d'insuffisance hépatique pour détecter les effets indésirables [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut envisager de modifier la dose de FIRDAPSE ou d'abandonner FIRDAPSE au besoin, selon l'effet clinique et la tolérabilité du traitement.

**Insuffisance rénale** : La clairance rénale est une voie d'élimination de l'amifampridine et de son métabolite inactif, la 3-N-acétyl-amifampridine, et l'exposition à l'amifampridine est plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Les données pharmacocinétiques proviennent d'une étude menée auprès de 24 sujets atteints d'insuffisance rénale, autrement en bonne santé, ayant reçu une seule dose de 10 mg de FIRDAPSE. L'exposition à l'amifampridine (mesurée par l'ASC) était de 2 à 3 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (CLcr de 30-59 mL/min) ou grave (CLcr de 15-29 mL/min) par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale (CLcr supérieure ou égale à 90 mL/min). Comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale, l'exposition au médicament était de 36 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr de 60-89 mL/min). Par conséquent, lors de l'instauration du traitement par FIRDAPSE, il faut surveiller de près les patients atteints d'insuffisance rénale pour détecter les effets indésirables [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. La  $C_{max}$  a été faiblement modifiée par l'insuffisance rénale.

## 10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les comprimés FIRDAPSE sont conservés à une température ambiante (15 à 30°C). Ne pas utiliser le produit au-delà de la date indiquée sur l'étiquette.

## 11 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Jeter tout déchet ou médicament inutilisé conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Phosphate d'amifampridine

Nom chimique : phosphate de 3,4-diaminopyridine

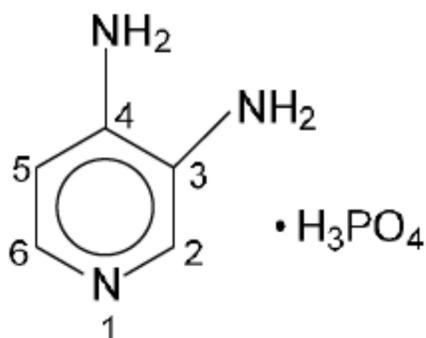
Formule et masse moléculaires  
du phosphate d'amifampridine :

Formule moléculaire :  $C_5H_7N_3 \cdot H_3PO_4$   
Masse moléculaire : 207,1

Formule et masse moléculaires  
de l'amifampridine base libre :

Formule moléculaire :  $C_5H_7N_3$   
Masse moléculaire : 109,1

Formule développée du phosphate d'amifampridine :



Propriétés physicochimiques : Le phosphate d'amifampridine est une poudre cristalline blanche facilement soluble dans l'eau et légèrement soluble dans les solvants suivants : éthanol, méthanol et acide acétique. Une solution aqueuse à 1 % de phosphate d'amifampridine a un pH de 4,4 dans des conditions ambiantes.

### 13 ESSAIS CLINIQUES

#### 13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'efficacité de FIRDAPSE pour le traitement du SMLE a été démontrée à la suite de deux études cliniques sur l'arrêt du traitement, contrôlées par placebo, à double insu et avec répartition aléatoire. Un total de 64 adultes (âgés de 21 à 88 ans) atteints de SMLE ont été admis à la phase à double insu (étude 1 et étude 2). Les études ont admis des patients ayant reçu un diagnostic confirmé de SMLE d'après des examens de neurophysiologie ou un résultat positif au test des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants de type P/Q. Les patients devaient déjà prendre une posologie adéquate et stable (30 à 80 mg par jour)

de phosphate d'amifampridine avant le début des phases d'arrêt du traitement avec répartition aléatoire des deux études.

Les deux principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité des deux études étaient la variation entre le début et la fin de la période d'arrêt du traitement du score à l'échelle QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) et du score à l'échelle SGI (Subject Global Impression).

Le score QMG est une évaluation de la faiblesse musculaire par un médecin à l'aide d'une échelle catégorique en 13 points. Chaque question est évaluée sur une échelle en quatre points où un score de 0 signifie « Aucune faiblesse », et un score de 3 signifie une faiblesse grave (score total de 0 à 39). Plus les scores sont élevés, plus le déficit est important.

Le score SGI est mesuré sur une échelle en 7 points permettant aux patients d'évaluer leur impression globale des effets du traitement à l'étude sur leur bien-être physique. Plus les scores sur l'échelle SGI sont bas, plus l'avantage perçu à l'égard du traitement à l'étude est faible.

Le Tableau 4 résume les caractéristiques démographiques des patients des deux essais pivots. Dans l'étude 1, l'âge médian des patients était de 54 ans (extrêmes : 21 et 88 ans); 61 % étaient des femmes et 90 % étaient de race blanche. En tout, 84 % des patients avaient reçu un diagnostic de SMLE auto-immun, et 16 % des patients avaient reçu un diagnostic de SMLE paranéoplasique. Dans l'étude 2, l'âge médian des patients était de 55,5 ans (extrêmes : 31 et 75 ans); 62 % étaient des femmes et 88 % étaient de race blanche. Soixante-dix-sept pour cent des patients avaient reçu un diagnostic de SMLE auto-immun et 23 % des patients avaient reçu un diagnostic de SMLE paranéoplasique.

**Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques pivots sur le SMLE**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n) <sup>a</sup>	Âge moyen (tranche)	Sexe
1	Arrêt du traitement à l'étude, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	15 à 80 mg par jour, administration orale Phase de préinclusion ouverte jusqu'à 91 jours Durée du traitement à double insu de 14 jours	38	51,5 ans (21-88)	15 hommes (39,5 %) 23 femmes (60,5 %)
2	Arrêt du traitement à l'étude, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	30 à 80 mg par jour, administration orale Durée du traitement à double insu de 4 jours	26	54,2 ans (31-75)	10 hommes (38,5 %) 16 femmes (61,5 %)

<sup>a</sup> Nombre de sujets commençant la phase à double insu de l'étude.

## 13.2 Résultats des études

### Étude 1

Après une phase de préinclusion initiale en mode ouvert, 38 patients ont été affectés au hasard et à double insu à la poursuite du traitement par FIRDAPSE (n = 16) ou à l'arrêt progressif du traitement avant le passage au placebo (n = 22) sur une période de 7 jours. Après la période d'arrêt du traitement, les patients ont continué de recevoir en insu FIRDAPSE ou le placebo pendant 7 jours additionnels. L'efficacité était évaluée le jour 14 de la phase à double insu. Les patients pouvaient utiliser des doses stables d'inhibiteurs de la cholinestérase à action périphérique ou d'immunosuppresseurs oraux. En tout, 26 % des patients affectés au hasard à FIRDAPSE ont reçu des inhibiteurs de la cholinestérase par rapport à 36 % du groupe placebo; et 28 % des patients affectés au hasard à FIRDAPSE suivaient des traitements immunosuppresseurs oraux comparativement à 34 % du groupe placebo.

Pendant la phase à double insu (du début au jour 14), les scores QMG tendaient à s'aggraver dans les deux groupes de traitement, mais cette aggravation était significativement plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe FIRDAPSE ( $p = 0,045$ ). De même, le score SGI avait tendance à s'aggraver dans les deux groupes de traitement durant la période à double insu, mais cette aggravation était significativement plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe FIRDAPSE ( $p = 0,003$ ), comme le montre le résumé du Tableau 5. Ces résultats indiquent que lors de l'étude 1, les patients affectés au hasard au placebo ont présenté une aggravation significativement plus importante de la faiblesse musculaire et de l'impression globale des effets du traitement à l'étude sur leur bien-être physique comparativement aux patients ayant continué de recevoir FIRDAPSE pendant la période à double insu.

**Tableau 5 – Résultats de l'étude 1 sur le SMLE**

Principaux paramètres d'évaluation	FIRDAPSE N = 16 <sup>a</sup>	Placebo N = 21 <sup>a</sup>
<b>Scores sur l'échelle QMG<sup>b</sup></b>		
Départ (Moyenne)	6,4	5,6
Variation par rapport au départ (Moyenne des moindres carrés)	0,4	2,2
Différence entre FIRDAPSE et le placebo (Moyenne des moindres carrés [IC à 95 %])	1,7 (-3,4 à -0,0)	
Valeur $p^d$	0,045	
<b>Scores sur l'échelle SGI<sup>c</sup></b>		
Départ (Moyenne)	5,6	5,9

Principaux paramètres d'évaluation	FIRDAPSE N = 16 <sup>a</sup>	Placebo N = 21 <sup>a</sup>
Variation par rapport au départ (Moyenne des moindres carrés)	-0,8	-2,6
Différence entre FIRDAPSE et le placebo (Moyenne des moindres carrés [IC à 95 %])	1,8 (0,7 à 3,0)	
Valeur $p^d$	0,003	

- a. Nombre de sujets ayant terminé la phase à double insu de l'étude
- b. Le score QMG est compris entre 0 (aucun déficit) et 39 (pire déficit)
- c. Le score SGI est compris entre 0 (avantage perçu minimal) et 7 (avantage perçu maximal)
- d. Comparaison par paires au jour 14 selon un modèle à effets mixtes avec mesures répétées.

## Étude 2

Les patients inscrits à un programme d'accès élargi ouvert qui suivaient un traitement stable par FIRDAPSE ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1, à double insu, pour continuer de recevoir le traitement par FIRDAPSE (n = 13) ou le remplacer par un placebo (n = 13) pendant 4 jours. L'efficacité a été évaluée à la fin de la phase d'arrêt du traitement par FIRDAPSE à double insu de 4 jours. Les patients pouvaient utiliser des doses stables d'inhibiteurs de la cholinestérase à action périphérique ou de corticostéroïdes. En tout, 61 % de patients affectés au hasard à FIRDAPSE recevaient des inhibiteurs de la cholinestérase par rapport à 54 % des patients affectés au hasard au placebo. L'utilisation de corticostéroïdes était similaire entre les groupes FIRDAPSE et placebo (8 %). Les patients qui avaient récemment reçu des immunomodulateurs (p. ex., azathioprine, mycophénolate, cyclosporine), le rituximab, des immunoglobulines G par voie intraveineuse et une plasmaphérèse ont été exclus de l'étude.

Entre le départ et le jour 4, il s'est produit une aggravation significativement plus importante du score QMG dans le groupe placebo que dans le groupe FIRDAPSE ( $p = 0,0004$ ), ainsi qu'une détérioration plus importante du score SGI dans le groupe placebo que dans le groupe FIRDAPSE ( $p = 0,0003$ ), comme le montre le Tableau 6. Ces résultats indiquent que lors de l'étude 2, les patients affectés au hasard au placebo ont présenté une aggravation significativement plus importante de la faiblesse musculaire et de l'impression globale des effets du traitement à l'étude sur leur bien-être physique comparativement aux patients ayant continué de recevoir FIRDAPSE pendant la période à double insu.

**Tableau 6 – Résultats de l'étude 2 sur le SMLE**

Principaux paramètres d'évaluation	FIRDAPSE N = 13 <sup>a</sup>	Placebo N = 13 <sup>a</sup>
<b>Scores sur l'échelle QMG<sup>b</sup></b>		
Départ (Moyenne)	7,8	8,5
Variation par rapport au départ (Moyenne des moindres carrés)	0,00	6,54
Différence entre FIRDAPSE et le placebo (Moyenne des moindres carrés [IC à 95 %])	-6,54 (-9,78 à -3,29)	
Valeur $p^d$	0,0004	
<b>Scores sur l'échelle SGI<sup>c</sup></b>		
Départ (Moyenne)	6,1	5,8
Variation par rapport au départ (Moyenne des moindres carrés)	-0,64	-3,59
Différence entre FIRDAPSE et le placebo (Moyenne des moindres carrés [IC à 95 %])	2,95 [1,53 à 4,38]	
Valeur $p^d$	0,0003	

- Nombre de sujets ayant terminé la phase à double insu de l'étude
- Le score QMG est compris entre 0 (aucun déficit) et 39 (pire déficit)
- Le score SGI est compris entre 0 (avantage perçu minimal) et 7 (avantage perçu maximal)
- Comparaison par paires au jour 14 selon un modèle à effets mixtes avec mesures répétées.

## 14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Lors des études de toxicité aiguë et chronique, des effets toxiques sur les systèmes nerveux central et autonome ont été observés et étaient attribuables aux propriétés pharmacologiques amplifiées du phosphate d'amifampridine. Chez des rats et des chiens, les signes cliniques d'atteinte du SNC et de l'appareil respiratoire comprenaient : tremblements, convulsions, absence de réaction à des stimuli, raideur des membres, membres tendus, hyperesthésie et respiration laborieuse. Certains animaux ayant reçu des doses élevées (53 mg/kg chez la souris, 40 mg/kg chez le rat et 4 mg/kg chez le chien) sont morts.

Lors d'une étude sur la toxicité à long terme de doses répétées menée chez le rat, le phosphate d'amifampridine a été administré quotidiennement (trois fois par jour) pendant 26 semaines à des doses pouvant atteindre 40 mg/kg/jour (équivalent base libre). À la dose la plus élevée, le traitement par l'amifampridine a été associé à des observations neurologiques non spécifiques et à une hypertrophie des cellules acineuses dans les glandes salivaires sous-maxillaires. D'après les observations de cette étude, la dose sans effet nocif observé (DSENO) d'amifampridine a été établie à 12 mg de base libre/kg/jour, ce qui correspond à 50 % de plus que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 80 mg/jour établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

Lors d'une étude sur la toxicité à long terme de doses répétées menée chez des chiens, le phosphate d'amifampridine a été administré quotidiennement (sous formes de gélules, trois fois par jour par voie orale) pendant 9 mois à des doses d'amifampridine base libre de 0,5, de 1 et de 2 mg/kg/jour. Les observations cliniques proportionnelles à la dose comprenaient les étournements, les tremblements, les crises convulsives, l'hypersalivation, le léchage des babines et le strabisme, dont la fréquence était la plus élevée dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et élevée. Trois chiens ayant reçu la dose élevée ont présenté des signes de crises convulsives ou des manifestations ressemblant à des convulsions. Aucun décès ni état moribond n'a été observé pendant l'étude. Aucun effet lié à l'amifampridine n'a été observé sur le poids corporel, la consommation d'aliments, l'examen ophtalmologique, l'évaluation par ECG ou les observations pathologiques cliniques. À l'autopsie, aucune anomalie manifeste n'a été considérée comme liée à l'amifampridine. Chez les femelles du groupe ayant reçu la dose moyenne ou élevée, le poids des glandes salivaires était significativement plus élevé que celui des animaux témoins, mais aucune observation histopathologique correspondante n'a été obtenue. La DSENO d'amifampridine a été établie à 0,5 mg de base libre/kg/jour. Toutes les observations liées à l'exposition à l'amifampridine dans les groupes ayant reçu les doses de 1 et 2 mg de base libre/kg/jour se sont résolues pendant la période de rétablissement de 4 semaines. À la DSENO de 0,5 mg de base libre/kg/jour, la C<sub>max</sub> était d'environ 75 à 80 ng/mL et l'ASC<sub>0-24h</sub> quotidienne estimée était d'environ 660 à 680 ng·h/mL, ce qui veut dire que l'exposition était comparable à celle observée chez les acétyleurs lents prenant la DMRH. Les chiens n'ont pas présenté d'exposition générale au métabolite 3-N-acétyl en raison de l'absence d'enzyme N-acétyltransférase chez cette espèce.

Lors de deux études de 4 semaines menées chez des chiens, les taux d'incidence de la dégénérescence et de la régénérescence musculaires ont été faibles et en général proportionnels à la dose dans les muscles squelettiques, la langue et le larynx aux doses de 1, 3 et 4 mg de base libre/kg/jour, et une myopathie minime des muscles squelettiques a été observée aux doses de 0,5, 1,3 et 3,3 mg de base libre/kg/jour, mais aussi chez un des animaux témoins. Toutefois, comme de tels résultats n'ont pas été observés lors de l'étude de toxicité chronique de 39 semaines menée chez le chien, ou encore chez le rat, leur pertinence chez les patients est incertaine.

### **Pouvoir carcinogène**

Lors d'une étude d'une durée de 104 semaines sur le pouvoir carcinogène menée chez le rat, l'administration orale de phosphate d'amifampridine mélangé aux aliments (8, 25 ou 55 mg de base libre/kg/jour), a entraîné une hausse du taux de tumeurs utérines (carcinome de l'endomètre et ensemble combinant l'adénome de l'endomètre/le carcinome de l'endomètre/carcinome des cellules épidermoïdes) dans les groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée et une faible incidence de schwannomes surtout malins chez les mâles et/ou les femelles à toutes les doses qui n'a pas été observée chez les animaux témoins. La

faible dose, qui n'est pas associée à une hausse du taux de tumeurs utérines, est semblable à la DMRH (80 mg/jour d'amifampridine) établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). La pertinence chez les patients de l'augmentation des incidences des tumeurs chez le rat est inconnue.

### **Pouvoir mutagène**

Le phosphate d'amifampridine n'a pas eu d'effet sur le test de la mutation inverse bactérienne in vitro (avec et sans activation métabolique) ni sur les tests in vivo du micronoyau et de synthèse d'ADN non programmée chez le rat. Le phosphate d'amifampridine s'est avéré clastogène lors du test de la mutation du gène thymidine kinase (Tk) des cellules du lymphome de souris in vitro en l'absence d'activation métabolique.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Une étude portant à la fois sur la fertilité et le développement embryo-fœtal a été menée chez le rat. L'administration orale de phosphate d'amifampridine (0, 3,9, 12,0 ou 39,6 mg de base libre/kg/jour) à des rats et à des rates avant et pendant l'accouplement, ainsi que pendant toute la période de l'organogenèse chez les femelles jusqu'au jour 17 de la gestation, n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles ni des femelles. Lors de cette étude, l'amifampridine n'a pas été tératogène et n'a pas eu d'effet sur la croissance fœtale. La DSENO lors de cette étude a été environ 5 fois plus élevée que la DMRH (80 mg d'amifampridine) établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

Lors de l'étude sur la toxicité embryo-fœtale chez le lapin, le phosphate d'amifampridine a été administré à raison de 4,74, 15,9 ou 30 mg de base libre/kg/jour par voie orale des jours 7 à 20 de la gestation. La dose d'amifampridine de 4,74 mg/kg/jour n'a causé aucune toxicité maternelle, tandis que celle de 30 mg/kg/jour a produit de graves effets toxiques sur le SNC et une réduction de la prise de poids et de la consommation d'aliments avec état moribond/mortalité chez 5 animaux. L'amifampridine n'a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal, évalué par la recherche des anomalies externes, viscérales et squelettiques. La DSENO pour la toxicité maternelle est de 4,74 mg/kg/jour, et la DSENO pour la toxicité sur le développement embryo-fœtal est de 30 mg/kg/jour. La dose de 30 mg/kg/jour correspond à environ 7 fois la DMRH établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

La toxicité péri- et postnatale a été évaluée après l'administration orale de phosphate d'amifampridine (0, 3,95, 12,0 ou 39,6 mg de base libre/kg/jour) à des rates à compter du jour 6 de la gestation et pendant toute la durée de la lactation. Il y a eu une hausse du taux de mortalité ou de mortalité des ratons, une diminution du poids des ratons et un retard du développement sexuel des ratons femelles dans les groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée testées. La dose sans effet (3,95 mg de base libre/kg/jour) pour ce qui est des effets développementaux indésirables est inférieure à celle chez l'humain à la DMRH établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

### **Potentiel d'abus**

Le potentiel d'abus de l'amifampridine a été évalué chez le rat. Rien n'a donné à penser qu'il y avait un potentiel d'abus du médicament chez le rat (la cocaïne a été la référence utilisée pour la dépendance et la benzodiazépine, la référence utilisée pour le sevrage). Il n'y a pas de normes particulières à la classe pouvant servir de référence.

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

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**PrFIRDAPSE<sup>MC</sup>  
Comprimés d'amifampridine  
à 10 mg**

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **FIRDAPSE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **FIRDAPSE**.

**Les raisons d'utiliser FIRDAPSE**

- FIRDAPSE est utilisé pour le traitement des symptômes du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) chez l'adulte.

**Quel est le mode d'action de FIRDAPSE?**

On ne comprend pas tout à fait comment FIRDAPSE agit. En général, les symptômes s'atténuent dans les heures suivant la prise de FIRDAPSE.

**Quels sont les ingrédients contenus dans FIRDAPSE?**

Ingrédient médicamenteux : phosphate d'amifampridine

Ingrédients non médicamenteux : stéarate de calcium, dioxyde de silice colloïdal, cellulose microcristalline

**FIRDAPSE est présenté dans les formes posologiques suivantes :**

Comprimés contenant du phosphate d'amifampridine, équivalant à 10 mg d'amifampridine

**N'utilisez pas FIRDAPSE si :**

- vous avez déjà eu des crises convulsives;
- vous êtes allergique à l'amifampridine ou à une autre aminopyridine;
- vous prenez d'autres formes d'amifampridine ou d'autres aminopyridines, par exemple une préparation magistrale de 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP).

**Afin d'aider à éviter les effets secondaires et à assurer une utilisation appropriée, parlez à un professionnel de la santé avant de prendre FIRDAPSE. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez un gène connu qui peut réduire la capacité de votre organisme à décomposer un médicament;
- avez eu des crises convulsives;
- avez des problèmes de reins;
- avez des problèmes au foie;
- souffrez d'asthme;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
  - On ne sait pas si FIRDAPSE peut nuire au fœtus. Vous ne devez pas prendre FIRDAPSE si vous êtes enceinte.
  - Si vous êtes une femme capable d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode

contraceptive efficace pendant votre traitement par FIRDAPSE. Un registre des femmes enceintes exposées à FIRDAPSE a été établi. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité de FIRDAPSE pendant la grossesse. Les patientes sont priées d'appeler le registre elles-mêmes ou de demander à leur professionnel de la santé de le faire pour elles en composant le 1-855-212-5856 (numéro sans frais).

- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si FIRDAPSE passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez FIRDAPSE.

### **Autres mises en garde**

- FIRDAPSE peut causer un trouble du rythme cardiaque appelé allongement de l'intervalle QTc, surtout si vous avez un gène connu qui peut réduire la capacité de votre organisme à décomposer FIRDAPSE. Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, ou vous pourriez avoir des étourdissements, des battements de cœur qui semblent être sautés ou ajoutés, des évanouissements ou des crises convulsives. Si ces symptômes persistent, ils peuvent entraîner une mort subite. Vous pourriez courir un plus grand risque si vous avez eu ou avez les problèmes suivants :
  - gène connu qui peut réduire la capacité de votre organisme à décomposer un médicament;
  - crise cardiaque;
  - insuffisance cardiaque congestive;
  - battements de cœur ou rythme cardiaque irréguliers;
  - blocage dans une ou plusieurs de vos artères qui diminue la circulation du sang jusqu'à votre cœur;
  - fréquence cardiaque anormalement rapide;
  - palpitations cardiaques (impression que votre cœur saute ou ajoute un battement);
  - antécédents familiaux de mort subite de cause cardiaque avant l'âge de 50 ans;
  - anomalie appelée « syndrome du QT long » observée sur un électrocardiogramme (ECG);
  - diabète;
  - déséquilibre des électrolytes dans votre organisme (potassium, magnésium et calcium).
- FIRDAPSE peut provoquer une vision floue, des étourdissements, de la somnolence ou des crises convulsives. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, sachez comment vous vous sentez lorsque vous prenez FIRDAPSE.

**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 douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FIRDAPSE :**

- Antidépresseurs
- Méfloquine, un médicament pour traiter la malaria
- Tramadol, un médicament utilisé pour soulager la douleur
- Médicaments qui peuvent changer les taux d'électrolytes (potassium, magnésium et calcium) dans l'organisme :
  - diurétiques
  - laxatifs et lavements
  - certains antibiotiques
  - corticostéroïdes à fortes doses

- Certains médicaments qui ont un effet sur la fréquence cardiaque, par exemple :
  - antiarythmiques (comme la 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 de kinases (comme le sunitinib)
  - inhibiteurs de l'histone-désacétylase (comme le vorinostat)
  - agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (comme le salmétérol)

### **Comment prendre FIRDAPSE?**

- Prenez FIRDAPSE exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Ne changez pas votre dose de FIRDAPSE.
- FIRDAPSE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Ne prenez pas FIRDAPSE avec d'autres médicaments qui augmentent le risque de crises convulsives ou d'allongement de l'intervalle QT sans en parler à votre médecin.
- Les comprimés FIRDAPSE ont une ligne creuse qui les traverse en plein centre. Cette ligne peut vous aider à casser un comprimé en deux s'il vous faut moins qu'un comprimé entier pour obtenir la bonne dose.

### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera votre dose en se basant sur votre état et sur la façon dont vous répondez à FIRDAPSE. FIRDAPSE se prend de 3 à 4 fois par jour. Ne prenez pas plus de 2 comprimés de FIRDAPSE en même temps ni plus de 8 comprimés en 24 heures.

### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de FIRDAPSE, 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 de prendre une dose de FIRDAPSE, sautez cette dose et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser celle oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de FIRDAPSE?**

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires possibles de FIRDAPSE. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires du traitement par FIRDAPSE les plus fréquents :

- Infection des voies respiratoires supérieures
- Douleurs au ventre
- Nausées
- Diarrhée
- Mal de tête

- Taux d'enzymes hépatiques élevés
- Douleur au dos
- Tension artérielle élevée
- Spasmes musculaires
- Perte partielle ou totale de sensation dans la bouche

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b> Paresthésie (picotements autour de la bouche, de la langue, du visage, des doigts, des orteils et d'autres parties du corps)	√		
<b>FRÉQUENT</b> Étourdissements	√		
Douleur abdominale	√		
<b>RARE</b> Crises convulsives			√
Réaction allergique (éruption cutanée, urticaire, enflure de la gorge ou de la langue, difficulté à respirer)			√
Respiration difficile, aggravation des symptômes d'asthme	√		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En 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.*

### **Conservation :**

- Conservez FIRDAPSE à une température ambiante (15 °C et 30 °C).
- Lorsque FIRDAPSE est périmé ou que vous n'en avez plus besoin, jetez-le de manière sécuritaire.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de FIRDAPSE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant ([www.kyepharma.com](http://www.kyepharma.com)) ou encore en composant le 1-888-822-7126.

Ce dépliant a été préparé par:  
Kye Pharmaceuticals Inc.  
2233 Argentia Rd., East Tower,  
Suites 302 & 302A,  
Mississauga, Ontario  
L5N 2X7

Dernière révision: 23 septembre 2020