



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 avril 2017

Date d'examen par la Commission : 5 avril 2017

amifampridine (phosphate d')

FIRDAPSE 10 mg, comprimé

B/100 (CIP : 34009 347 155 6 3)

Laboratoire BIOMARIN EUROPE LIMITED

Code ATC	N07XX05 (autres médicaments du système nerveux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23/12/2009 (procédure centralisée) ; Statut de médicament orphelin (18 décembre 2002) Suivi particulier de pharmacovigilance /PGR Rectificatifs du 27 janvier 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services médecine interne, neurologie et oncologie médicale.
Classement ATC	N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07X Autres médicaments du système nerveux N07XX Autres médicaments du système nerveux N07XX05 amifampridine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 06/10/2010 (JO du 12/10/2010).

FIRDAPSE (amifampridine) possède le même principe actif que la diaminopyridine phosphate (3,4 DAP-base) qui était fabriqué par l'AGEPS sous forme de préparation hospitalière depuis 1996. La 3,4 DAP-base est utilisée depuis 1977 dans le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE). Son emploi dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives dans différentes indications dont le LEMS a été instauré en 2006.

En décembre 2009, FIRDAPSE a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement symptomatique du SML. Dans son avis d'inscription du 2 juin 2010, la Commission a considéré que le « service médical rendu (SMR) de FIRDAPSE est modéré » et qu'il apporte « une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) », dans cette indication. (Cf. rubrique 04. Rappel de la précédente évaluation).

Le laboratoire BIOMARIN sollicite le renouvellement d'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. »

03.2 Posologie

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

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

Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas.

Des différences génétiques peuvent expliquer la variabilité de l'exposition systémique de FIRDAPSE.

Insuffisance rénale ou hépatique

FIRDAPSE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Une dose initiale de 5 mg par jour d'amifampridine est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. Pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère, une dose initiale de 10 mg par jour d'amifampridine est recommandée. La titration du médicament doit être plus lente chez ces patients que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique, avec une augmentation par paliers de 5 mg de la dose tous les sept jours. Si un effet indésirable apparaît, l'augmentation de la dose doit être interrompue (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP)

Population pédiatrique

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

Voie orale uniquement. »

04 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4}

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est une affection neuromusculaire due à une insuffisance de libération présynaptique de l'acétylcholine. Il se manifeste par une faiblesse musculaire touchant de façon prédominante les membres inférieurs et le tronc accompagnée d'une fatigabilité excessive. Une faiblesse des membres supérieurs est beaucoup plus rare. Il se caractérise par une évolution vers un handicap moteur et peut engager le pronostic vital en cas d'atteinte des muscles respiratoires. Sa prévalence estimée en Europe est 1 sur 100 000. Il survient habituellement chez un sujet de sexe masculin, âgé de plus de 40 ans.

Ce syndrome est causé par les anticorps dirigés contre les canaux calcium présynaptiques voltage-dépendants. Dans plus de la moitié des cas, le SMLE est associé à un cancer pulmonaire à petite cellule, plus rarement à d'autres tumeurs. Dans d'autres cas, le SMLE est associé à une maladie générale auto-immune (Biermer, Sjögren...) ou reste isolé.

Les principes du traitement du SMLE ont deux objectifs : l'un symptomatique, en augmentant la libération des quanta d'acétylcholine au niveau de la synapse musculaire pour favoriser la contraction musculaire et l'autre étiologique en bloquant la réaction dysimmunitaire. Le traitement de la tumeur est naturellement une priorité si elle est présente.

Le traitement symptomatique repose sur des molécules prolongeant la durée de la dépolarisation membranaire de la terminaison synaptique. Le traitement symptomatique de premier choix est

¹ http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/ECN/Neuro/item_263.pdf

² http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=43393

³ Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010;17(7):893-902.

⁴ Bull. Acad. Natle Méd. 2014 ; 198, no 2 : 243-55, séance du 4 février 2014. <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2015/06/pages-243-256.pdf>

l'amifampridine (FIRDAPSE) qui est un sel de phosphate de la 3,4-diaminopyridine phosphate (3,4 DAP-base). Un effet thérapeutique additionnel peut être obtenu en cas d'association avec la pyridostigmine. La guanidine et la pyridostigmine sont également utilisés dans le traitement de SMLE, mais ces composés n'ont pas été étudiés dans de grandes séries.

Si les symptômes persistent, un traitement étiologique à long terme avec de la prednisone et/ou de l'azathioprine doit être discuté. Les immunoglobulines intra-veineuses et la plasmaphérèse sont réservées aux formes très sévères ne répondant pas aux autres thérapeutiques.

Pour les patients avec une forme paranéoplasique du SMLE, la prise en charge est essentiellement basée sur le traitement de la tumeur (chimiothérapie) qui aura par ailleurs un effet immunosuppresseur. Les traitements immunosuppresseurs doivent être évités avant que le diagnostic de tumeur ne soit exclu.

En l'absence de traitement curatif disponible, il persiste un besoin important à disposer de nouveaux traitements avec un profil d'efficacité et de tolérance satisfaisant.

05 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis	<u>2 juin 2010</u> : Inscription sécurité sociale et collectivités
Efficacité/tolérance (Conclusion de l'avis précédent)	« La démonstration de l'efficacité s'appuie sur deux études comparatives versus placebo (étude McEvoy et al. 1989 et Sanders et al. 2000) réalisées avec la forme hospitalière (3,4 DAP) et considérées comme les études pivot par l'EMA. Ces études sont cependant anciennes et de faible rigueur méthodologique. L'évaluation de l'efficacité de la 3,4 DAP s'appuie sur des examens permettant d'évaluer la faiblesse musculaire et le déficit moteur notamment le potentiel d'action musculaire composé (PAMC), le score QMG (score de myasthénie aiguë quantitatif), le score NDS « Neurological Disability Score » (mesure d'indices de force musculaire et de réflexe sur les deux côtés droit et gauche). Dans l'étude de McEvoy de faible effectif (n=12), le 3,4-DAP base a été supérieur au placebo sur la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs. Dans l'étude de Sanders (n=26) la différence de l'évolution du score de myasthénie aiguë quantitatif (QMG) par rapport à l'inclusion (-2,0 vs 0,25, p=0,01) et l'amplitude médiane du PAMC (Potentiel d'action musculaire composé) ont été en faveur de la 3,4 DAP (+1,30 mV vs - 0,1mV p<0,001). Les deux études pivots ont été poolées dans une revue Cochrane⁵ sur la base de leur critère secondaire commun, le PAMC (Potentiel d'action musculaire composé). La différence moyenne pondérée globale des PAMC a été de 1,69 mV IC95% [0,60 - 2,77] en faveur du traitement par 3,4 DAP. La commission regrette l'absence de données de qualité de vie dans les études disponibles. En matière de tolérance, les paresthésies sont l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré. Chez certains patients des vertiges transitoires, des étourdissements ou de l'asthénie ont été observés après la prise de 3,4 DAP. Les convulsions sont l'événement indésirable grave le plus fréquent. »
SMR	« modéré »
ASMR	« En dépit de la faible qualité méthodologique des études mais considérant d'une part l'absence d'alternative thérapeutique validée et d'autre part l'effet observé par rapport à la prise en charge actuelle, la Commission de la Transparence attribue à FIRDAPSE une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ».
Place dans la stratégie thérapeutique	« Le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) repose sur des molécules prolongeant la durée de la dépolarisation membranaire de la terminaison synaptique. En 2006, l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) a recommandé la

⁵ Maddison P et al. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003279.

	3,4 DAP comme traitement symptomatique de 1ère ligne du LEMS. La guanidine n'est plus aujourd'hui couramment utilisée en raison de ses risques potentiels (néphrotoxicité, hépatotoxicité, myélotoxicité et cardiotoxicité). Mais d'autres produits, comme la pyridostigmine, sont utilisés hors AMM. Dans des cas plus sévères, la plasmaphérèse ou l'injection d'immunoglobulines par voie IV peuvent apporter des résultats rapides mais n'entraînent qu'une amélioration temporaire des symptômes. Le traitement étiologique du LEMS consiste en un traitement du cancer sous-jacent s'il est présent. Dans les cas non paranéoplasiques, souvent associés à d'autres maladies auto-immunes, le traitement fait appel aux immunosuppresseurs ».
Population cible	« Prévalence estimée en Europe entre 1/100 000 et 1/400 000, soit une population estimée en France entre 160 à 640 patients. Selon les experts, le nombre de patients atteints de LEMS ne dépasse pas 300 en France. »

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une revue Cochrane (publiée en 2011) des études ayant évalué la 3,4 DAP. Les études sélectionnées pour cette méta-analyse ont toutes déjà été présentées dans le dossier précédent de demande d'inscription de la spécialité FIRDAPSE. Il s'agit d'une mise à jour de la revue Cochrane sur le traitement du LEMS publiée en 2005⁵ prise en compte dans le dossier précédent.
- une étude de phase III, contrôlée versus placebo, réalisée chez les patients ayant un SMLE sous traitement par amifampridine stable depuis au moins 91 jours.

6.1.1 Revue bibliographique (Cochrane 2011)⁶

Il s'agit d'une revue Cochrane des études cliniques dans le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE).

Quatre essais contrôlés comparant le 3,4 DAP à un placebo chez un total de 54 participants atteints du SMLE étaient éligibles : trois essais croisés et un essai en groupes parallèles. Deux essais ont été ajoutés dans cette mise à jour. L'un de ces essais évaluait également de la pyridostigmine combinée à du 3,4 DAP. Un autre essai croisé a comparé les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à un placebo.

Le critère principal de jugement était le score QMG (score quantitatif de gravité de la myasthénie)⁷ ou lorsqu'il n'était pas disponible, la force musculaire des membres était mesurée par myométrie. A noter que le QMG est un score validé et reconnu par la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) : un traitement est considéré comme ayant un impact clinique significatif à partir d'une amélioration de 2,6 points de ce score⁸.

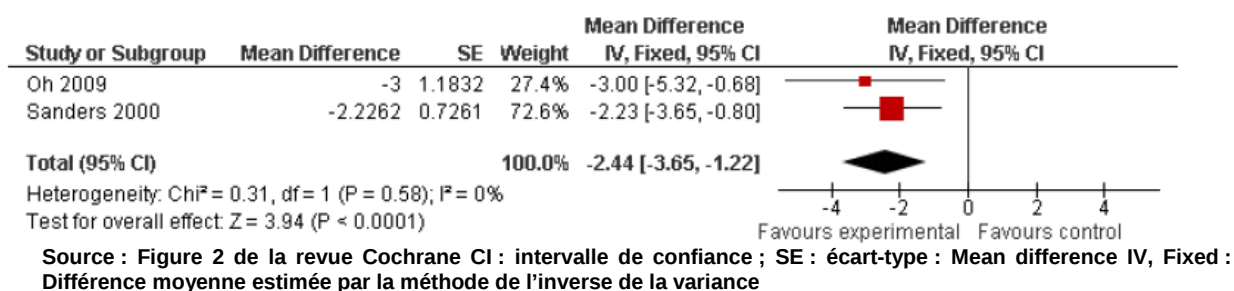
Cette méta-analyse a montré une amélioration moyenne du score QMG avec le 3,4 DAP versus placebo, évalué entre 3 et 8 jours, de 2,44 points (Figure 1).

⁶ Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD003279

⁷ Quantitative myasthenia gravis score (QMGS) : compris entre 0 (asymptomatique) et 39 (déficit maximal), un patient est considéré comme symptomatique à partir d'un score > 5.

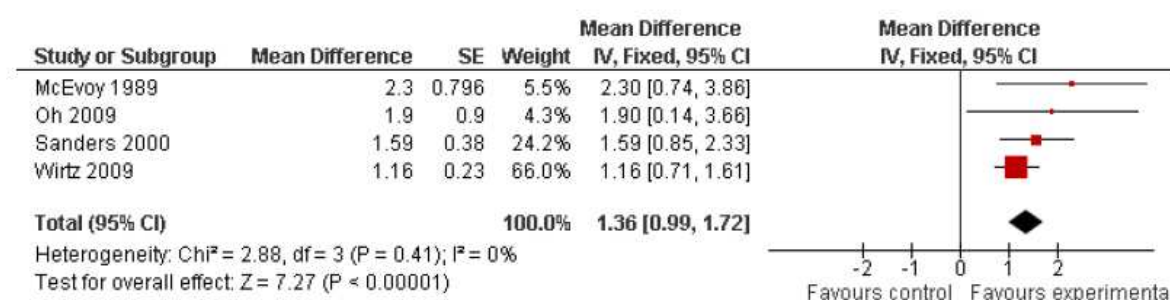
⁸ Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci 1998;841:769-72

Figure 1 : Effet du 3,4 DAP versus placebo sur le score QMG (critère principal)



Les résultats sur l'amplitude médiane du PAMC (Potentiel d'action musculaire composé) ont été également en faveur de la 3,4 DAP (différence de +1,36 mV [0,99 ; 1,72]). (Figure 2).

Figure 2 : Effet du 3,4 DAP versus placebo sur l'amplitude du PAMC (critère secondaire)



6.1.2 Etude de phase III (étude LMS-002)

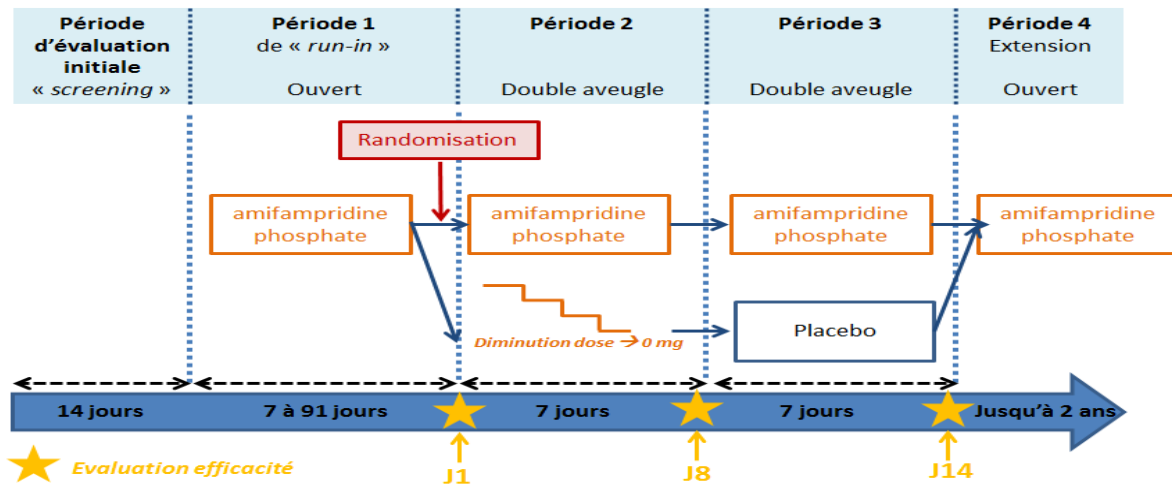
Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de FIRDAPSE versus placebo sur la force musculaire, en comparant un groupe maintenant un traitement par FIRDAPSE (à dose optimale) à un groupe arrêtant progressivement le traitement, sur une période 14 jours. Avant d'être randomisés, les patients devaient avoir reçu un traitement par amifampridine (base ou phosphate) pendant au moins 91 jours et avoir une réponse optimale au traitement.

Les patients inclus (âge ≥ 18 ans) avaient un SMLE (forme paranéoplasique et non paranéoplasique), avec un score QMG ≥ 5 pour les patients n'ayant jamais reçu de traitement symptomatique pour le SMLE.

Schéma de l'étude

Après une période d'évaluation initiale de 14 jours, dont l'objectif était d'évaluer l'éligibilité des patients, l'étude était ensuite conduite sur 4 périodes successives (Figure 3) :

Figure 3 : Schéma de l'étude LMS-002



- **Période 1** : phase de titration pendant laquelle tous les patients recevaient un traitement par amifampridine pendant 7 à 91 jours, jusqu'à atteindre la dose optimale⁹ et la durée de traitement par amifampridine requise (91 jours) avant d'être randomisés. Les patients devaient être sous traitement stable (même dose quotidienne et même schéma posologique) pendant au moins les 7 derniers jours avant la randomisation.

Le score QMG était évalué avant l'instauration du traitement par amifampridine (à J1) et tous les 30 jours durant cette période.

- **Période 2 (J1-J7)** : les patients étaient randomisés (1:1), soit :

- pour maintenir leur traitement par amifampridine pendant 7 jours à la dose établie au cours de la période de titration ;
- pour arrêter progressivement leur traitement par amifampridine sur la période des 7 jours.

- **Période 3 (J8-J14)** : les patients qui avaient été randomisés pour maintenir leur traitement par amifampridine au cours de la période 2 continuaient à être traités à la même dose pendant 7 jours additionnels.

Les patients qui avaient été randomisés pour arrêter progressivement leur traitement par amifampridine au cours de la période 2 recevaient alors un placebo pendant 7 jours additionnels. L'efficacité et la tolérance étaient évaluées à J8 et J14.

- **Période 4** : période d'extension jusqu'à 2 ans (résultats qui seront présentés dans un addendum du rapport).

Traitement à l'étude

L'amifampridine en tant que sel de phosphate a été fournie dans des comprimés de 250 mg, contenant l'équivalent de 10 mg de base d'amifampridine par comprimé. La dose quotidienne totale autorisée était de 15 à 80 mg, administrée 3 à 4 fois par jour, avec un maximum de 20 mg à chaque prise, sauf pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et naïfs de traitement qui pouvaient débuter avec une dose quotidienne de 10 mg (5 mg, 2 fois par jour). Avant l'entrée dans la période 2 de l'étude, tous les patients prenaient une dose quotidienne totale de 30-80 mg et un maximum de 20 mg à chaque prise.

Critère principal de jugement de l'efficacité :

Le critère principal de jugement était un critère composite incluant :

- évolution du score **QMG** sur les périodes 2 et 3 (entre J1 et J14)

⁹ Définie comme la dose permettant une amélioration du score QMG ≥ 3 points par rapport à la période d'évaluation initiale de « screening » chez les patients qui ne recevaient pas de traitement par amifampridine au début de la période 1 de « run-in ». Les patients qui n'atteignaient pas cette dose optimale à la fin de la période 1 arrêtaient alors le traitement, et étaient retirés de l'étude une fois le suivi pour la tolérance réalisé. A noter que l'amélioration du score QMG n'était pas nécessaire pour les patients recevant déjà un traitement par amifampridine au début de la période 1 de « run-in ».

- évolution du score **SGI** (Subjective Global Impression)¹⁰ sur les périodes 2 et 3 (entre J1 et J14)
L'évaluation était réalisée 14 jours après le début de la période d'arrêt progressif de traitement.

Analyse statistique et hypothèse d'évaluation

Un total de 36 patients a été jugé nécessaire pour montrer une différence de 2,443 points en termes d'évolution moyenne du score QMG, avec une puissance de 80% et en prenant en compte une erreur de type I de 0,05 et un écart-type de 2,5.

Résultats

➤ Population de l'étude

Parmi les 54 patients sélectionnés, 38 (70,4%) ont terminé la période 1 et ont été randomisés dans la période 2, dont 22 patients dans le groupe « arrêt progressif » et 16 patients dans le groupe « maintien du traitement ». Au cours de la période 2, un patient a bénéficié d'un traitement de recours, en raison d'une augmentation > 5 points du score QMG, et a été transféré directement à la période 4 (extension en ouvert), portant la population de la période 3 à 37 patients.

Les caractéristiques des 38 patients inclus sont présentées dans le tableau 1. Parmi ces patients, 32 (84,2%) avaient une forme de SMLE immunologique et 6 (15,8%) une forme paranéoplasique. Les patients présentaient un SMLE depuis une durée médiane de 1,90 ans (min-max : 0,1-21,5 ans) et 24 patients (63,2%) étaient testés positivement aux anticorps anti-CCVD.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (étude LMS-002)

	Période 1 N = 53	Périodes 2 et 3		
		Groupe arrêt progressif N = 22	Groupe maintien traitement N = 16	Total N = 38
Age (années)				
Moyenne ± ET	52,1 ± 16,00	51,5 ± 17,57	51,6 ± 12,05	51,5 ± 15,30
Médiane	55,0	56,5	53,0	54,0
Min-Max	20 - 88	21 - 88	25 - 67	21 - 88
Sexe , n (%)				
Homme	18 (34,0%)	8 (36,4%)	7 (43,8%)	15 (39,5%)
Femme	35 (66,0%)	14 (63,6%)	9 (56,3%)	23 (60,5%)
Type , n (%)				
Non blancs	1 (1,9%)	0	0	0
Blancs	48 (90,6%)	21 (95,5%)	13 (81,3%)	34 (89,5%)
Autre	2 (3,8%)	0	2 (12,5%)	2 (5,3%)
NR	2 (3,8%)	1 (4,5%)	1 (6,3%)	2 (5,3%)
Traitement par amifampridine (base ou phosphate) immédiatement avant l'inclusion dans l'étude , n (%)				
Oui	11 (20,8%)	7 (31,8%)	3 (18,8%)	10 (26,3%)
Non	42 (79,2%)	15 (68,2%)	13 (81,3%)	28 (73,7%)
Si traitement par amifampridine reçu juste avant l'inclusion dans l'étude, nombre de jours continus de traitement				
Moyenne ± ET	1 410,0 ± 1 909,36	1 287,1 ± 1 525,73	2 143,3 ± 3 080,16	1 544,0 ± 1 957,36
Médiane	402,0	630,0	365,0	516,0
Min-Max	70 – 5 700	166 – 4 457	365 – 5 700	166 – 5 700

¹⁰ Le score SGI est obtenu à partir d'une échelle subjective, à partir de laquelle le patient doit évaluer les effets du traitement sur ses symptômes. Un score compris entre 1 « terrible » et 7 « satisfait » est alors attribué.

➤ *Exposition au traitement*

Au cours de la période 1, 53 patients ont reçu de l'amifampridine pendant une durée moyenne de $79,1 \pm 39,45$ jours, à une dose quotidienne moyenne de $51,1 \pm 14,53$ mg.

Au cours de la période 2, la répartition des patients en fonction des groupes était la suivante :

- groupe « arrêt progressif » : 22 patients ont reçu une dose quotidienne moyenne d'amifampridine de $40,6 \pm 10,36$ mg pendant une durée moyenne de $6,0 \pm 0,0$ jours ;
- groupe « maintien du traitement » : 16 patients ont reçu une dose quotidienne moyenne d'amifampridine de $64,4 \pm 18,61$ mg pendant une durée moyenne de $7,1 \pm 0,34$ jours.

Au cours de la période 3, aucun patient du groupe « arrêt progressif » n'a reçu de traitement par amifampridine et 16 patients du groupe « maintien du traitement » ont reçu une dose quotidienne moyenne de $64,4 \pm 18,61$ mg pendant une durée moyenne de $7,1 \pm 0,25$ jours.

A noter que la dose quotidienne moyenne reçue dans l'étude pendant les périodes 2 et 3 ($64,4 \pm 18,61$ mg) a été supérieure à la posologie quotidienne maximale autorisée dans le RCP (*maximum de 60 mg par jour*).

➤ *Résultats sur les co-critères principaux*

Les résultats sur les co-critères principaux (groupe maintien du traitement versus groupe arrêt progressif) sont synthétisés dans les tableaux 2 et 3.

L'évolution du score QMG à J14 ($+0,4$ versus $+2,2$; différence $-1,7$; $IC_{95\%}$ $[-3,4 ; 0,0]$) et du score SGI à J14 ($-0,7$ versus $-2,7$; différence $1,8$ $[0,7 ; 3,0]$) ont été en faveur du groupe maintien du traitement. Cependant, l'hypothèse d'évaluation retenue dans cette étude (différence absolue de 2,443 points en termes d'évolution moyenne du score QMG) n'est pas atteinte.

Tableau 2 : Résultats sur le critère de la faiblesse et de la fatigabilité musculaire évaluée à partir du score QMG (co-critère principal – population d'analyse – étude LMS-002)

Score QMG	Groupe maintien du traitement N=16	Groupe arrêt progressif N=21
Valeur initiale sous traitement (J1-période 2) Moyenne $\pm$ ET	$6,4 \pm 3,22$	$5,6 \pm 3,99$
Valeur à J14 (fin période 3) Moyenne $\pm$ ET	$6,7 \pm 4,09$	$7,9 \pm 2,85$
Evolution du score par rapport à la valeur initiale Moyenne $\pm$ ET Moyenne*	$+ 0,3 \pm 2,60$ 0,4	$+ 2,2 \pm 2,93$ 2,2
Différence entre les deux groupes* IC ₉₅ P	-1,7 -3,4 ; -0,0 0,0452	

* Estimée selon le modèle mixte de mesures répétées. ET : écart-type; IC : intervalle de confiance ; QMG : quantitative myasthenia gravis.

Tableau 3 : Résultats sur le critère de la faiblesse et de la fatigabilité musculaire évaluée à partir du score SGI (co-critère principal – population d'analyse – étude LMS-002)

Score SGI	Groupe maintien traitement N=16	Groupe arrêt progressif N=21
Valeur initiale sous traitement (J1-période 2) Moyenne $\pm$ ET	$5,6 \pm 1,26$	$5,9 \pm 1,22$
Valeur à J14 (fin période 3) Moyenne $\pm$ ET	$4,9 \pm 1,57$	$3,2 \pm 1,70$
Evolution du score par rapport à la valeur initiale Moyenne $\pm$ ET Moyenne*	$-0,7 \pm 1,82$ -0,8	$-2,7 \pm 2,29$ -2,6
Différence entre les deux groupes IC ₉₅ P	1,8 0,7 ; 3,0 0,0028	

* Estimée selon le modèle mixte de mesures répétées. ET : écart-type; IC : intervalle de confiance ; SGI : Subject Global Impression.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

6.2.1 Données issues de l'étude de phase III (LMS-002)

➤ Tolérance générale de la période 1

Au cours de cette période 37/53 patients (69,8%) ont eu au moins un événement indésirable (EI, soit un total de 220 EI rapportés). Ces EI ont été plus fréquemment rapportés chez les patients naïfs (81% ; 34/42) que chez les patients non-naïfs (27% ; 3/11). L'incidence des EI considéré comme lié au traitement a été de 60,4% (32 patients). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : les paresthésies (37 EI chez 19 patients [35,8%]) dont les paresthésies orales (21 EI chez 19 patients [35,8%]) et les troubles gastro-intestinaux (60 EI chez 28 patients [52,8%], dont diarrhée [9,4%], nausées [9,4%], douleurs abdominales [3,8%], constipation [5,7%], sécheresse buccale [3,8%] et vomissement [3,8%]). Trois patients (5,7%) ont eu un EI grave (une insuffisance rénale, une embolie pulmonaire et une colique néphrétique) qui ont été considérés comme non liés au traitement, et 4 patients (7,5%) ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et/ou au retrait du patient de l'étude (1 patient en raison d'une insuffisance respiratoire considérée comme non liée au traitement et 3 patients en raison d'EI liés au traitement : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, douleurs oculaires et stase des paupières chez 1 patient, fatigue, paresse, contraction musculaire involontaire, douleur à l'extrémité, paresthésie, paresthésie orale et froideur périphérique chez 1 patient ; douleurs à l'estomac chez 1 patient).

➤ Tolérance générale de la période 2

Au cours de la période 2, 6/16 (37,5%) patients randomisés dans le groupe « maintien du traitement » ont rapporté un total de 11 EI : une céphalée (2 EI), un érythème (2 EI), un abcès sous-cutané, une infection respiratoire supérieure, des vertiges, une diarrhée, une douleur thoracique, une allergie saisonnière, et une douleur oropharyngée. Dans le groupe « arrêt progressif du traitement », 3/22 (13,6%) patients ont rapporté un total de 3 EI (faiblesse musculaire, myalgie et sinusite chronique).

➤ Tolérance générale de la période 3

Au cours de la période 3, 3/16 (18,8%) patients randomisés dans le groupe « maintien du traitement » ont rapporté un total de 3 EI (rhinopharyngite, otite externe et infection urinaire) comparativement à 6/22 (27,3%) randomisés dans le groupe « arrêt progressif du traitement » qui ont rapporté un total de 11 EI.

Aucun EIG n'a été rapporté au cours des périodes 2 et 3, et aucun décès n'a été rapporté quelle que soit la période considérée.

La tolérance générale des périodes 1, 2 et 3 des patients de l'étude LMS-002 est résumée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Tolérance générale de l'étude LMS-002 (population de tolérance)

n (%)	Période 1			Période 2			Période 3		
	Patients naïfs N=42	Patients non-naïfs N=11	Total N=53	Groupe arrêt progressif N=22	Groupe maintien traitement N=16	Total N=38	Groupe arrêt progressif N=22	Groupe maintien traitement N=16	Total N=38
Au moins un EI	34 (81,0)	3 (27,3)	37 (69,8)	3 (13,6)	6 (37,5)	9 (23,7)	6 (27,3)	3 (18,8)	9 (23,7)
EI lié au traitement	29 (69,0)	3 (27,3)	32 (60,4)	1 (4,5)	0 (0)	1 (2,6)	2 (9,1)	0 (0)	2 (5,3)
EIG	3 (7,1)	0 (0)	3 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêts de traitement en raison d'un EI	4 (9,5)	0 (0)	4 (7,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

EI : Événement indésirable ; EIG : Événement indésirable grave ; AP : Amifampridine Phosphate.

6.2.2 Données de suivi post-commercialisation (Periodic Benefit Risk Evaluation Report_PBRER)

Le laboratoire a présenté de nouvelles données de pharmacovigilance (PBRER couvrant la période du 23 décembre au 23 décembre 2014.

L'exposition à FIRDAPSE depuis sa commercialisation a été estimée à partir des données de vente et de la dose moyenne quotidienne rapportée, soit environ 2200 patients exposés au traitement (Tableau 5).

Tableau 5 : Données d'exposition à FIRDAPSE depuis le 1er PBRER

PBRER	Période couverte par le PBRER	Nombre de comprimés à 10 mg vendus	Dose moyenne quotidienne*	Données d'exposition des patients	Evolution exposition période précédente /
1	23/12/2009 au 24/06/2010	65 300	48 mg	74	NA
2	25/06/2010 au 24/12/2010	200 600	48 mg	228	208%
3	23/12/2010 au 24/06/2011	222 500	48 mg	253	11%
4	25/06/2011 au 23/06/2011	244 100	48 mg	281	11%
5	24/12/2011 au 24/06/2012	268 000	48 mg	305	8,5%
6	25/06/2012 au 23/12/2012	278 500	48 mg	317	3,9%
7	24/12/2012 au 23/12/2013	604 800	52 mg	320	NA
8	24/12/2013 au 23/12/2014	666 800	44,375 mg	412	28,8%

* Pour les PBRER 1 et 6 : l'estimation de la dose moyenne quotidienne a été réalisée à partir des données du registre SMLE disponibles. Pour les PBRER 7 et 8, la dose moyenne quotidienne estimée a été mise à jour à partir des données du registre SMLE plus récentes. NA : Non applicable. Source : Tableau 5.2.1.1 du 8^{ème} PBRER

Au cours de la période couverte par le 8^{ème} PBRER, le RCP a été mis à jour deux fois afin d'intégrer les informations suivantes (cf. annexe Tableau face/face) :

- Les résultats de l'étude QTC-002¹¹ sur les effets cardiaques qui est désormais terminée (modification des sections 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », 4.8 « Effets indésirables » et 4.9 « Surdosage ») ;
- Les résultats issus des études ayant évalué les effets toxiques sur la reproduction (modification des sections du RCP : 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement », 4.8 « Effets indésirables » et 5.3 « Données de sécurité préclinique »).

Ces données ne sont de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent sur le profil de tolérance de la spécialité FIRDAPSE.

06.3 Données d'utilisation/de prescription

6.3.1 Données IMS

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mois Printemps 2015), FIRDAPSE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

6.3.2 Données de vente du GERS

Selon les données du GERS (cumul mobile annuel 2016), 2 508 boîtes et 5600 unités (soit 56 boîtes) de FIRDAPSE ont été vendues respectivement en ville et à l'hôpital en 2016.

¹¹ Etude de phase I randomisée, en double aveugle, selon un cross-over, ayant évalué l'effet de FIRDAPSE®, administré à des doses thérapeutique ou supra-thérapeutique, sur les paramètres de l'électrocardiogramme (ECG) comparativement au placebo et à la moxifloxacin chez des volontaires sains « acétylateurs lents ».

6.3.3 Données issues du registre sur le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

Type d'étude	Registre observationnel, volontaire multicentrique, international des patients atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
Date, durée	Registre débuté le 5 mai 2010 et devant se poursuivre pendant une période de 5 ans suivant l'inclusion des patients, puis 3 ans après l'inclusion du dernier patient ou jusqu'à 2018 (date de l'engagement de BioMarin dans le cadre de l'AMM de FIRDAPSE).
Cadre et de lieu de l'étude	NR
Objectif de l'étude	Evaluer l'évolution clinique des patients atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton au cours du temps. Les données collectées au cours de ce registre devaient permettre une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie en évaluant le fonctionnement neurologique et musculaire des patients. En outre ce registre devait permettre de collecter des données additionnelles sur l'efficacité et la tolérance à long terme de FIRDAPSE chez les patients traités.
Population	Ensemble des patients ayant un diagnostic confirmé de syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ayant fourni un consentement éclairé et ne participant pas à une étude clinique menée par BioMarin évaluant FIRDAPSE. Les patients ne devaient pas obligatoirement être traités par FIRDAPSE pour participer au registre. Les patients inclus dans ce registre pouvaient recevoir plus d'un traitement pour leur syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et pouvaient changer de traitement si nécessaire.
Traitements étudiés	Registre non interventionnel. Aucun traitement expérimental ni évaluation ne sont prévus au cours de ce registre.
Critères de jugement	Une liste d'évaluations a été développée sur la base du savoir de médecins expérimentés dans la prise en charge de patients atteints de SMLE. Celle-ci comprend les examens standards actuellement utilisés en pratique clinique pour suivre les manifestations cliniques du SMLE et pour évaluer la progression de la maladie. Les médecins déterminaient la fréquence de ces évaluations pour chaque patient en fonction de ses besoins individuels de soins et de suivi. Une synthèse des évaluations recommandées dans le cadre de ce registre est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Evaluations recommandées dans le cadre du registre sur le SMLE

Evaluation	Test / paramètres étudiés
EMG	Amplitude du PAMC, % d'augmentation et de diminution de l'amplitude du PAMC
Recherche d'anticorps IgG	Titration des anticorps anti-canaux calciques voltage dépendant (anti-VGCC) de type P/Q
QMG	Score QMG total
Force musculaire	Triceps, flexion et fatigabilité du poignet, muscle ischio-jambier, quadriceps, fléchisseur/extenseur du pied, iliopsoas, grand glutéal, fléchisseur/extenseur du cou et muscles faciaux
Réflexes	Rotulien, achilléen, bicipital, tricipital
Evaluation de l'ataxie	Test de marche, test de Romberg, épreuve doigt-nez bilatérale, épreuve talon-genou bilatérale
Système nerveux autonome	Sécheresse oculaire, sécheresse buccale, réflexe pupillaire, dysfonction érectile/impuissance, constipation, fonction vésicale et hypotension
ECG	Rythme cardiaque, intervalles PQ, PR et QT, intervalles QTcB, QTcF et QRS
Spirométrie	VEMS, CVF, CPT et VVM
Activités de la vie quotidienne	Capacité de marche, à faire du vélo, à se lever d'une position assise ou accroupie, à monter des marches
Qualité de vie	EuroQoL EQ-5D
Tolérance	El, traitements concomitants, tests biologiques, PAL, ALAT, ASAT, Bilirubine totale, azote uréique sanguin, Calcium, Gamma glutamyl transférase, Potassium Sodium, Hémoglobine, Hématocrite, Taux de leucocytes, Taux d'hématies, Créatinine, Protéines

ALAT : Alanine Aminotransférase ; ASAT : Aspartate Aminotransférase ; ECG : Electrocardiogramme ; El : Événement indésirable ; EMG : Electromyogramme ; VEMS : Volume expiratoire maximum en une seconde ; CVF : Capacité vitale forcée PAMC : Potentiel d'action musculaire composé ; QMG : Quantitative Myasthenia Gravis ; VMM : Ventilation volontaire maximale ; PAL : Phosphatase alcaline ; CPT : Capacité pulmonaire totale. Source : Tableau 3.2.1 du Rapport du registre du SMLE

Résultats

Les données du dernier rapport annuel de ce registre sont présentées dans ce dossier (5^{ème} rapport couvrant la période du 5 mai 2010 au 28 novembre 2014).

Pendant cette période, 89 patients (dont 18 inclus dans l'un des 10 centres investigateurs en France) avaient été inclus dans le registre et 17 patients ont arrêté l'étude (tableau 7). L'âge moyen des patients inclus était de $59,6 \pm 12,7$ ans, 53,9% étaient des hommes, 71,9% étaient blancs et environ 50% étaient fumeurs.

Tableau 7 : Patients inclus dans le registre sur le SMLE en fonction du traitement reçu

	3,4 DAP/ FIRDAPSE N=44	3,4 DAP/ Préparation hospitalière N=18	Autre N=18	Inconnu N=9	Total N=89
Inclus	44 (100,0%)	18 (100,0%)	18 (100,0%)	9 (100,0%)	89 (100,0%)
Arrêt du traitement à l'étude	8 (18,2%)	6 (33,3%)	2 (11,1%)	1 (11,1%)	17 (19,1%)
Raison de l'arrêt					
Décès	6 (13,6%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	0	10 (11,2%)
Retrait de consentement	0	0	0	0	0
Perdus de vue	2 (4,5%)	1 (5,6%)	0	0	3 (3,4%)
Autres	0	2 (11,1%)	1 (5,6%)	1 (11,1%)	4 (4,5%)

La durée moyenne d'exposition au traitement était de 29,3 mois (min 0,0 ; max 51,5).

Les paramètres d'efficacité présentés dans ce rapport ne sont détaillés en raison du faible nombre patients pour lesquels des données d'évaluation étaient disponibles (20/89 pour le score QMG, 23/89 pour le score PAMC), ce qui ne permet pas de conclure à un changement cliniquement significatif sur la base de ces résultats. En termes de tolérance, aucun nouveau signal n'a été

identifié pendant la période couverte par le rapport. L'inclusion des patients dans le registre se poursuivra jusqu'en 2018.

06.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données présentées sont :

- une revue Cochrane (Keogh M et al.)⁶ publiée en 2011, incluant les études avec la 3,4 DAP déjà évaluées dans le dossier précédent de demande d'inscription de la spécialité FIRDAPSE. Il s'agit d'une mise à jour de la revue Cochrane sur le traitement du LEMS publiée en 2005⁵ prise en compte dans le dossier précédent.
- une étude de phase III, contrôlée versus placebo, réalisée chez 38 patients ayant un SMLE sous traitement par amifampridine stable depuis au moins 91 jours, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de FIRDAPSE versus placebo sur la force musculaire, en comparant un groupe maintenant un traitement par FIRDAPSE (à dose optimale) à un groupe arrêtant progressivement le traitement, sur une période 14 jours.

L'évaluation de l'efficacité s'appuie sur des examens permettant d'évaluer la force musculaire et le déficit moteur, notamment le score QMG (score quantitatif de gravité de la myasthénie), le score PAMC (potentiel d'action musculaire composé) et le score SGI (Subjective Global Impression).

La revue Cochrane a montré une amélioration moyenne du score QMG évalué entre 3 et 8 jours, avec la 3,4 DAP versus placebo, de 2,44 points. A noter que le seuil de pertinence clinique fixé pour le score QMG (différence de 2,6 points) n'a pas été atteint. Les résultats sur l'amplitude médiane du PAMC ont été également en faveur de la 3,4 DAP (différence de +1,36 mV [0,99 ; 1,72]). Les auteurs concluent que « des preuves limitées mais de qualité moyenne à élevée issues d'essais contrôlés randomisés montraient une amélioration des scores de force musculaire et de l'amplitude du PAMC pendant plusieurs jours sous amifampridine et jusqu'à 8 semaines sous IgIV chez les participants atteints de syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour quantifier cet effet. Les autres traitements potentiels n'ont pas été évalués dans le cadre d'essais contrôlés randomisés. »

L'étude de phase III (seule étude réalisée avec FIRDAPSE) a montré une moindre dégradation des scores QMG et SGI dans le groupe maintenant le traitement par amifampridine (à dose optimale) versus le groupe arrêtant progressivement le traitement, sur une période 14 jours :

- évolution du score QMG à J14 de +0,3 versus +2,2 ; différence entre les 2 groupes = -1,7, IC_{95%} [-3,4 ; 0,0]). L'hypothèse d'évaluation retenue dans cette étude (différence de 2,443 points en termes d'évolution moyenne du score QMG) n'est pas atteinte.
- évolution du score SGI à J14 de -0,7 versus -2,7 ; différence absolue 1,8 [0,7 ; 3,0].

A noter que la dose quotidienne moyenne d'amifampridine reçue dans l'étude ($64,4 \pm 18,61$ mg) est supérieure à la posologie quotidienne maximale autorisée dans le RCP (*maximum de 60 mg par jour*), ce qui limite la transposabilité des résultats à la pratique réelle.

Les données de tolérance sont actuellement très limitées. Les effets indésirables les plus fréquents sont des paresthésies (paresthésies périphériques et péri-buccales) et les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, douleurs abdominales, constipations, sécheresses buccales et vomissements). L'intensité et l'incidence de la plupart des effets indésirables sont dose-dépendants. Des tachycardies supraventriculaires ont été rapportées après de fortes doses⁴.

Au total, les nouvelles données présentées confirment l'effet bénéfique de l'amifampridine phosphate en tant que traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Cependant, la quantité d'effet a été modeste et cohérente avec les résultats antérieurement rapportés avec la 3,4 DAP.

Au vu des données disponibles, l'impact de FIRDAPSE sur la morbidité des patients traités semble faible, basée sur l'amélioration des paramètres musculaires (le tonus musculaire et les amplitudes du potentiel d'action musculaire composé). L'impact sur la morbidité en termes d'amélioration de la marche n'est pas démontré. L'impact sur la mortalité, la qualité de vie et l'organisation des soins n'a pas été documenté.

06.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 juin 2010, la place de FIRDAPSE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée (cf. chapitre 04). FIRDAPSE reste le traitement symptomatique de première intention du SMLE.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 2 juin 2010 n'ont pas à être modifiées.

07.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une affection neurologique rare. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire touchant de façon prédominante les membres inférieurs et le tronc. Elle se caractérise par une évolution vers un handicap moteur et peut engager le pronostic vital en cas d'atteinte des muscles respiratoires.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : FIRDAPSE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la maladie.

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIRDAPSE reste modéré dans l'indication de l'AMM.

07.2 Population cible

L'appréciation de la population cible n'est pas modifiée par rapport à celle mentionnée dans l'avis précédent comme suit : « Prévalence estimée en Europe entre 1/100 000 et 1/400 000, soit une population estimée en France entre 160 à 640 patients. Selon les experts, le nombre de patients atteints de LEMS ne dépasse pas 300 en France. »

Le faible nombre de boîtes de FIRDAPSE vendues en 2016, selon les données du GERS en ville (2508 boîtes) et à l'hôpital (5600 unités, soit 56 boîtes de 100), conforte l'estimation précédente.

07.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement actuel : 100 %**

► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

08 ANNEXE 1 : TABLEAU FACE/FACE DES MODIFICATIONS DE RCP

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
		Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	ZENAS 10 mg, comprimés	FIRDAPSE 10 mg, comprimés
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	Chaque comprimé contient du phosphate d'amifampridine équivalent à 10 mg d'amifampridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Chaque comprimé contient du phosphate d'amifampridine équivalent à 10 mg d'amifampridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	Comprime, Comprime blanc, rond, plat et sécable. Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.	Comprimé. Comprimé blanc, rond, plat sur une face et sécable sur l'autre face . Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.
4. DONNEES CLINIQUES	Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte.	Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) chez l'adulte.
4.1 Indications thérapeutiques		
4.2 Posologie et mode d'administration	Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de cette maladie. ZENAS doit être administré en doses divisées, trois ou quatre fois par jour. La dose initiale recommandée est de 15 mg par jour. Elle peut être augmentée par paliers de 5 mg tous les quatre à cinq jours, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Une dose unique ne doit pas dépasser 20 mg. <i>Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas.</i> <i>Voie orale uniquement.</i> <i>Enfants et adolescents</i> <i>L'utilisation de ZENAS n'est pas recommandée pour ce groupe de patients âgés de moins de 18 ans, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité (voir rubrique 5.2).</i> <u>Patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique</u> ZENAS doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant	Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de cette maladie. <u>Posologie</u> FIRDAPSE doit être administré en doses divisées, trois ou quatre fois par jour. La dose initiale recommandée est de 15 mg d'amifampridine par jour. Elle peut être augmentée par paliers de 5 mg tous les quatre à cinq jours, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Une dose unique ne doit pas dépasser 20 mg. Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas. Voir rubrique 5.2 pour un complément d'information sur la biodisponibilité de l'amifampridine post prandiale ou à jeun. Des différences génétiques peuvent expliquer la variabilité de l'exposition systémique de l'amifampridine (voir rubriques 4.4 et 5.2). Si le traitement est interrompu, les patients peuvent présenter certains symptômes du SML. <i>Insuffisance rénale ou hépatique</i>

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
	une insuffisance rénale ou hépatique. Une dose initiale de 5 mg de ZENAS est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. Pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère, une dose initiale de 10 mg de ZENAS est recommandée. La titration du médicament doit être plus lente chez ces patients que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique, avec une augmentation de 5 mg de la dose tous les sept jours. Si un effet indésirable apparaît, l'augmentation de la dose doit être interrompue (voir rubriques 4.4 et 5.2).	FIRDAPSE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Une dose initiale de 5 mg par jour d'amifampridine est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. Pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère, une dose initiale de 10 mg par jour d'amifampridine est recommandée. La titration du médicament doit être plus lente chez ces patients que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique, avec une augmentation par paliers de 5 mg de la dose tous les sept jours. Si un effet indésirable apparaît, l'augmentation de la dose doit être interrompue (voir rubriques 4.4 et 5.2). <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de FIRDAPSE chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. <u>Mode d'administration</u> Pour administration par voie orale uniquement.
4.3 Contre-indications	• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Épilepsie • Asthme non contrôlé • En association avec du sultopride (voir rubriques 4.5 et 5.1) • En association avec des médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite (voir rubrique 4.5). • En association avec des médicaments connus pour provoquer une prolongation de l'intervalle QT • Chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital (voir rubrique 4.4)	• Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 • Épilepsie • Asthme non contrôlé • En association avec du sultopride (voir rubriques 4.5 et 5.1) • En association avec des médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite (voir rubrique 4.5). • En association avec des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QTc • Chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital (voir rubrique 4.4)
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Compte tenu du risque de surexposition aux médicaments, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique doivent être étroitement surveillés. La dose d'amifampridine doit être augmentée plus lentement chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique que chez ceux ayant une fonction rénale et hépatique normale. L'augmentation de la dose doit être interrompue en cas d'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 4.2).	<u>Insuffisance rénale et hépatique</u> Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Compte tenu du risque de surexposition au médicament, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique doivent être étroitement surveillés. La dose d'amifampridine doit être augmentée plus lentement chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique que chez ceux ayant une fonction rénale et hépatique normale. L'augmentation de la dose doit être interrompue en cas d'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 4.2). <u>Crises d'épilepsie</u> L'exposition à l'amifampridine est associée à un risque accru de crises d'épilepsie. Le risque de crises est dose-dépendant et augmente chez les patients présentant des

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
	L'exposition à l'amifampridine est associée à un risque accru de crises d'épilepsie. Le risque de crises est dose-dépendant et augmente chez les patients présentant des facteurs de risque susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, y compris chez les patients utilisant ce produit en association avec d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5). En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu. L'amifampridine n'a pas été totalement testée sur des modèles de cancérogénicité et le risque cancérogène associé au traitement n'a pas été déterminé. L'utilisation d'amifampridine chez les patients souffrant d'une forme non paranéoplasique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ne doit être envisagée qu'après une évaluation complète du rapport bénéfice-risque pour le patient. Une surveillance clinique et la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) sont indiquées lors de l'instauration du traitement, puis doivent ensuite être effectuées une fois par an. En cas de signes ou de symptômes suggérant des arythmies cardiaques, un ECG doit être pratiqué immédiatement. Les patients doivent être informés du fait qu'il est impératif que le médecin qu'ils consultent (qu'il s'agisse de leur médecin habituel ou d'un autre praticien) sache qu'ils prennent ce médicament, car une surveillance étroite d'une maladie concomitante, l'asthme notamment, peut s'avérer nécessaire.	facteurs de risque susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, y compris chez les patients utilisant ce produit en association avec d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5). En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu. <u>Risque cancérogène</u> L'amifampridine n'a pas été totalement testée sur des modèles de cancérogénicité et le risque cancérogène associé au traitement n'a pas été déterminé. L'utilisation d'amifampridine chez les patients souffrant d'une forme non paranéoplasique du SMLE ne doit être envisagée qu'après une évaluation complète du rapport bénéfice-risque pour le patient. <u>Effets cardiaques</u> Une surveillance clinique et la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) sont indiquées lors de l'instauration du traitement, puis doivent ensuite être effectuées une fois par an. En cas de signes ou de symptômes suggérant des arythmies cardiaques, un ECG doit être pratiqué immédiatement. Aucun changement morphologique de l'ECG cliniquement significatif n'a été observé après l'administration de phosphate d'amifampridine au cours d'une étude menée auprès de volontaires sains (voir rubrique 5.1). <u>Maladies concomitantes</u> Les patients doivent être informés du fait qu'il est impératif que le médecin qu'ils consultent sache qu'ils prennent ce médicament, car une surveillance étroite d'une maladie concomitante, l'asthme notamment, peut s'avérer nécessaire. <u>État d'acétylation</u> La pharmacocinétique et l'exposition systémique à l'amifampridine sont nettement influencées par l'activité d'acétylation métabolique globale des enzymes n-acétyltransferase (NAT) et du génotype NAT2 qui est dépendant d'une variation génétique (voir rubrique 5.2), comme le montre l'étude chez des volontaires sains. Dans cette étude, les acétylateurs lents ont présenté davantage d'effets indésirables que les acétylateurs rapides. Le profil de sécurité dans cette étude n'est pas différent des effets indésirables observés chez les patients sous FIRDAPSE.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Aucune étude in vitro ou in vivo portant sur les interactions n'a été réalisée. En outre, le mécanisme d'élimination de l'amifampridine reste inconnu. <u>Interactions pharmacocinétiques</u> <i>Médicaments éliminés par élimination métabolique ou par sécrétion</i>	<u>Interactions pharmacocinétiques</u> <i>Médicaments éliminés par métabolisme ou par sécrétion active</i> Aucune donnée relative aux effets de l'amifampridine sur le métabolisme ou la sécrétion

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
	<i>active</i> Aucune donnée relative aux enzymes impliquées dans le métabolisme de l'amifampridine ou aux effets de l'amifampridine sur le métabolisme ou la sécrétion active d'autres médicaments n'est disponible. En conséquence, une attention particulière doit être portée aux patients prenant simultanément des médicaments éliminés par voie métabolique ou par sécrétion active. Une surveillance est conseillée lorsque cela s'avère possible. La dose du médicament administré en même temps doit être ajustée, si nécessaire. L'utilisation concomitante de médicaments à fenêtre thérapeutique étroite est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). <i>Puissants inhibiteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)</i> Le mode d'élimination de l'amifampridine est inconnu. Des inhibiteurs enzymatiques puissants, tels que la cimétidine ou le kétoconazole, peuvent inhiber le métabolisme de l'amifampridine, entraînant ainsi une exposition accrue à l'amifampridine. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout effet indésirable lors de l'instauration d'un traitement par un puissant inhibiteur enzymatique. Si le traitement par un puissant inhibiteur est interrompu, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement dans l'efficacité du produit, car une augmentation de la dose d'amifampridine peut s'avérer nécessaire. <i>Puissants inducteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)</i> Les puissants inducteurs d'enzymes métabolisant les médicaments, comme par exemple les barbituriques, la carbamazépine ou la rifampicine, peuvent augmenter l'élimination de l'amifampridine et entraîner une exposition à une dose subthérapeutique d'amifampridine. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire au cours des premières semaines suivant le début ou l'arrêt de ce type de traitement. Aucune information concernant l'interaction de l'amifampridine avec le cytochrome P450 n'est actuellement disponible,	active d'autres médicaments n'est disponible. En conséquence, une attention particulière doit être portée aux patients prenant simultanément des médicaments éliminés par voie métabolique ou par sécrétion active. Une surveillance est conseillée lorsque cela s'avère possible. La dose du médicament administré en même temps doit être ajustée, si nécessaire. L'utilisation concomitante de médicaments à fenêtre thérapeutique étroite est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). <i>Puissants inhibiteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)</i> Il est peu probable que les inhibiteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450 (CYP450), tels que la cimétidine ou le kétoconazole, inhibent le métabolisme de l'amifampridine par des N-acétyltransférases humaines (NAT), entraînant ainsi une exposition accrue à celle-ci. Les résultats de l'étude sur l'inhibition de CYP450 in vitro indiquent qu'il est peu probable que l'amifampridine joue un rôle dans les interactions médicamenteuses métaboliques cliniques liées à l'inhibition du métabolisme de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, et CYP3A4 des médicaments co-administrés. Néanmoins, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout effet indésirable lors de l'instauration d'un traitement par un puissant inhibiteur des enzymes ou des transports rénaux. Si le traitement par un puissant inhibiteur est interrompu, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement dans l'efficacité du produit, car une augmentation de la dose d'amifampridine peut s'avérer nécessaire. <i>Puissants inducteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)</i> Les résultats d'études in vitro indiquent que le risque d'interactions médicamenteuses est faible en raison de l'induction des enzymes CYP1A2, CYP2B6, et CYP3A4 par l'amifampridine. <u>Interactions pharmacodynamiques</u> Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques de l'amifampridine, l'utilisation concomitante avec du sultopride ou d'autres médicaments réputés provoquer un allongement de l'intervalle QT (par exemple, disopyramide, cispride, dompéridone, rifampicine, kétoconazole) est contre-indiquée car cette association peut entraîner une augmentation du risque de tachycardie ventriculaire, notamment de torsades de pointes (voir rubriques 4.3 et 5.1). <u>Associations nécessitant des précautions d'utilisation</u>

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
	<u>Interactions pharmacodynamiques</u> Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques de ZENAS, le point suivant doit être pris en compte : l'utilisation concomitante avec du sultopride est contre-indiquée car cette association peut entraîner une augmentation du risque de tachycardie ventriculaire, notamment de torsades de pointes (voir rubriques 4.3 et 5.1). <u>Associations nécessitant des précautions d'utilisation</u> <i>Médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène</i> L'utilisation concomitante de ZENAS et de substances connues pour abaisser le seuil épileptogène entraîne un risque accru de crises. La décision d'administrer un proconvulsivant ou une substance abaissant le seuil épileptogène doit être prise avec soin en tenant compte de la gravité des risques associés. Ces substances comprennent la plupart des antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion et le tramadol (voir rubriques 4.4 et 5.1). <u>Associations devant être prises en compte</u> <i>Médicaments ayant des effets atropiniques</i> L'utilisation concomitante de ZENAS et de médicaments ayant des effets atropiniques peut réduire l'effet des deux substances actives et doit donc être prise en compte. Les médicaments ayant des effets atropiniques comprennent les antidépresseurs tricycliques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les anticholinergiques, les antiparkinsoniens, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, la phénothiazine, les neuroleptiques et la clozapine. <i>Médicaments ayant des effets cholinergiques</i> L'utilisation concomitante de ZENAS et de médicaments ayant des effets cholinergiques (par exemple, les inhibiteurs directs ou indirects de la cholinestérase) peut entraîner un effet accru des deux produits et doit donc être prise en compte. <i>Myorelaxants non dépolarisants</i> L'utilisation concomitante de ZENAS et de médicaments ayant des	<i>Médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène</i> L'utilisation concomitante de d'amifampridine et de substances connues pour abaisser le seuil épileptogène peut entraîner un risque accru de crises. La décision d'administrer un proconvulsivant ou une substance abaissant le seuil épileptogène doit être prise avec soin en tenant compte de la gravité des risques associés. Ces substances comprennent la plupart des antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion et le tramadol (voir rubriques 4.4 et 5.1). <u>Associations devant être prises en compte</u> <i>Médicaments ayant des effets atropiniques</i> L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets atropiniques peut réduire l'effet des deux substances actives et doit donc être prise en compte. Les médicaments ayant des effets atropiniques comprennent les antidépresseurs tricycliques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les anticholinergiques, les antiparkinsoniens, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, la phénothiazine, les neuroleptiques et la clozapine. <i>Médicaments ayant des effets cholinergiques</i> L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets cholinergiques (par exemple, les inhibiteurs directs ou indirects de la cholinestérase) peut entraîner un effet accru des deux produits et doit donc être prise en compte. <i>Myorelaxants non dépolarisants</i> L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets myorelaxants non dépolarisants (par exemple le mivacurium ou le pipercurium) peut entraîner une réduction de l'effet des deux produits et doit donc être prise en compte. <i>Myorelaxants dépolarisants</i> L'utilisation concomitante de FIRDAPSE et de médicaments ayant des effets myorelaxants dépolarisants (par exemple le suxaméthonium) peut entraîner une réduction de l'effet des deux produits et doit donc être prise en compte.

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
	effets myorelaxants non dépolarisants (par exemple le mivacurium ou le pipercurium) peut entraîner une réduction de l'effet des deux produits et doit donc être prise en compte. <i>Myorelaxants dépolarisants</i> L'utilisation concomitante de ZENAS et de médicaments ayant des effets myorelaxants dépolarisants (par exemple le suxaméthonium) peut entraîner une réduction de l'effet des deux produits et doit donc être prise en compte.	
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement	Aucune donnée appropriée concernant l'utilisation d'amifampridine chez la femme enceinte n'est disponible. Aucune donnée de sécurité préclinique relative aux effets de l'amifampridine sur la reproduction n'est disponible (voir rubrique 5.3). ZENAS ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ZENAS. L'excrétion de l'amifampridine dans le lait maternel est incertaine. L'excrétion de l'amifampridine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. ZENAS ne doit pas être utilisée au cours de l'allaitement.	<u>Grossesse</u> FIRDAPSE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par FIRDAPSE. Aucune donnée appropriée concernant l'utilisation d'amifampridine chez la femme enceinte n'est disponible. L'amifampridine n'a montré aucun effet sur la viabilité et le développement embryo-foetaux chez le lapin ; toutefois, chez le rat, un nombre accru de femelles mettant bas des bébés mort-nés a été observé (voir rubrique 5.3). <u>Allaitement</u> On ne sait pas si l'amifampridine est excrétée dans le lait maternel. Les données disponibles sur la reproduction chez l'animal ont montré la présence d'amifampridine dans le lait maternel. L'évaluation d'animaux nouveau-nés allaités n'a pas montré d'effets indésirables suite à une exposition à l'amifampridine par le biais du lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec FIRDAPSE en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. <u>Fertilité</u> Des données non cliniques portant sur les effets de l'amifampridine sur la fonction de reproduction sont disponibles. Aucun trouble n'a été observé sur la fertilité dans les études non cliniques avec l'amifampridine (voir rubrique 5.3).
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, en raison d'effets indésirables tels qu'une somnolence, des vertiges, des crises d'épilepsie et une vision floue, ZENAS peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).	En raison d'effets indésirables tels qu'une somnolence, des vertiges, des crises d'épilepsie et une vision floue, l'amifampridine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).
4.8 Effets indésirables	Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une maladie génétique très rare. En conséquence, peu d'informations relatives aux effets indésirables du traitement par amifampridine sont disponibles, en raison du faible nombre de patients concernés. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la	<u>Résumé du profil de sécurité</u> Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une maladie très rare. En conséquence, peu d'informations relatives aux effets indésirables du traitement par amifampridine sont disponibles, en raison du faible nombre de patients concernés. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les paresthésies (telles que les paresthésies périphériques et péri-buccales) et les troubles gastro-intestinaux (tels

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015																												
	littérature publiée sont les paresthésies (telles que les paresthésies périphériques et péribucales) et les troubles gastro-intestinaux (tels que: épigastralgie, diarrhée, nausées et douleurs abdominales). L'intensité et l'incidence de la plupart des effets indésirables sont dose-dépendants. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés: • Affections psychiatriques: troubles du sommeil. • Affections du système nerveux: convulsions, anxiété, somnolence, vertiges, faiblesse, fatigue, céphalées, chorée, myoclonies. • Affections oculaires: vision floue. • Affections cardiaques: troubles du rythme cardiaque, palpitations. • Affections vasculaires: syndrome de Raynaud, extrémités froides. • Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: toux, hypersécrétion bronchique, crise d'asthme chez les patients asthmatiques ou les patients ayant des antécédents d'asthme. • Affections hépatobiliaires: taux élevés d'enzymes hépatiques (transaminases). Compte tenu du nombre très limité de données, il n'est pas possible de déterminer les fréquences de chacun des effets indésirables.	que: épigastralgie, diarrhée, nausées et douleurs abdominales). L'intensité et l'incidence de la plupart des effets indésirables sont dose-dépendants. Le tableau 1 ci-dessous établit la liste des événements indésirables rapportés avec FIRDAPSE. Liste des événements indésirables sous forme de tableau Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($< 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponible). Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés en ordre décroissant en termes de gravité. Les fréquences ont été estimées sur la base d'une étude clinique menée auprès de volontaires sains visant à évaluer les effets d'une dose unique d'amifampridine 30 mg ou 60 mg sur la repolarisation cardiaque Tableau 1 : événements indésirables rapportés avec FIRDAPSE <table> <tr> <th>MedDRA Classes de systèmes d'organes</th><th>MedDRA Terme préféré</th><th>Fréquence</th></tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td><td>Troubles du sommeil, anxiété</td><td>Indéterminée</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Affections du système nerveux</td><td>Convulsions, chorée, myoclonies, somnolence, faiblesse, fatigue, céphalées</td><td>Indéterminée</td></tr> <tr> <td>Vertiges¹, hypoesthésie¹, paresthésie¹</td><td>Très fréquent</td></tr> <tr> <td>Affections oculaires :</td><td>Vision floue</td><td>Indéterminée</td></tr> <tr> <td>Affections cardiaques</td><td>Troubles du rythme cardiaque, palpitations</td><td>Indéterminée</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Affections vasculaires</td><td>Syndrome de Raynaud</td><td>Indéterminée</td></tr> <tr> <td>Extrémités froides¹</td><td>Fréquent</td></tr> <tr> <td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td><td>Hypersécrétion bronchique, crise d'asthme chez les patients asthmatiques ou les patients ayant des antécédents d'asthme, toux</td><td>Indéterminée</td></tr> <tr> <td>Affections gastro-</td><td>Hypoesthésie orale¹,</td><td>Très fréquent</td></tr> </table>	MedDRA Classes de systèmes d'organes	MedDRA Terme préféré	Fréquence	Affections psychiatriques	Troubles du sommeil, anxiété	Indéterminée	Affections du système nerveux	Convulsions, chorée, myoclonies, somnolence, faiblesse, fatigue, céphalées	Indéterminée	Vertiges ¹ , hypoesthésie ¹ , paresthésie ¹	Très fréquent	Affections oculaires :	Vision floue	Indéterminée	Affections cardiaques	Troubles du rythme cardiaque, palpitations	Indéterminée	Affections vasculaires	Syndrome de Raynaud	Indéterminée	Extrémités froides ¹	Fréquent	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypersécrétion bronchique, crise d'asthme chez les patients asthmatiques ou les patients ayant des antécédents d'asthme, toux	Indéterminée	Affections gastro-	Hypoesthésie orale ¹ ,	Très fréquent
MedDRA Classes de systèmes d'organes	MedDRA Terme préféré	Fréquence																												
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil, anxiété	Indéterminée																												
Affections du système nerveux	Convulsions, chorée, myoclonies, somnolence, faiblesse, fatigue, céphalées	Indéterminée																												
	Vertiges ¹ , hypoesthésie ¹ , paresthésie ¹	Très fréquent																												
Affections oculaires :	Vision floue	Indéterminée																												
Affections cardiaques	Troubles du rythme cardiaque, palpitations	Indéterminée																												
Affections vasculaires	Syndrome de Raynaud	Indéterminée																												
	Extrémités froides ¹	Fréquent																												
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypersécrétion bronchique, crise d'asthme chez les patients asthmatiques ou les patients ayant des antécédents d'asthme, toux	Indéterminée																												
Affections gastro-	Hypoesthésie orale ¹ ,	Très fréquent																												

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015															
		<table><tr><td rowspan="3">intestinales</td><td>paresthésie orale¹, paresthésies périphériques et péribuccales, nausées¹</td><td></td></tr><tr><td>Douleurs abdominales</td><td>Fréquent</td></tr><tr><td>Diarrhée, épigastralgie</td><td>Indéterminée</td></tr><tr><td>Affections hépatobiliaires</td><td>Taux élevés d'enzymes hépatiques (transaminases)</td><td>Indéterminée</td></tr><tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td>Hyperhidrose¹, sueurs froides¹</td><td>Très fréquent</td></tr></table>	intestinales	paresthésie orale ¹ , paresthésies périphériques et péribuccales, nausées ¹		Douleurs abdominales	Fréquent	Diarrhée, épigastralgie	Indéterminée	Affections hépatobiliaires	Taux élevés d'enzymes hépatiques (transaminases)	Indéterminée	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose ¹ , sueurs froides ¹	Très fréquent	¹ Effets indésirables rapportés au cours d'une étude clinique menée auprès de volontaires sains visant à évaluer les effets d'une dose unique d'amifampridine 30 mg ou 60 mg sur la repolarisation cardiaque. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.	
intestinales	paresthésie orale ¹ , paresthésies périphériques et péribuccales, nausées ¹																
	Douleurs abdominales	Fréquent															
	Diarrhée, épigastralgie	Indéterminée															
Affections hépatobiliaires	Taux élevés d'enzymes hépatiques (transaminases)	Indéterminée															
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose ¹ , sueurs froides ¹	Très fréquent															
4.9 Surdosage	Il existe peu d'information concernant le surdosage. Les effets étant dose-dépendants, les manifestations d'un surdosage aigu comprennent une faiblesse générale associée à des paresthésies diffuses, des nausées, des vomissements, des convulsions et des troubles du rythme cardiaque. Le patient doit interrompre le traitement en cas de surdosage. Aucun antidote spécifique n'est connu. Un traitement symptomatique doit être administré, en fonction du tableau clinique, parmi lesquels une surveillance des signes vitaux et du statut cardiaque du patient.	Il existe peu d'information concernant le surdosage. Les manifestations d'un surdosage aigu comprennent des vomissements et des douleurs abdominales. Le patient doit interrompre le traitement en cas de surdosage. Aucun antidote spécifique n'est connu. Un traitement symptomatique doit être administré, en fonction du tableau clinique, parmi lesquels une surveillance des signes vitaux.															
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	Classe pharmacotherapeutique: autres medicaments du systeme nerveux code ATC: N07XX05.	Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments du système nerveux, code ATC: N07XX05.															
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	L'amifampridine bloque les canaux potassiques voltage-dépendants, prolongeant ainsi la dépolarisation de la membrane des cellules présynaptiques. Le prolongement du potentiel d'action augmente le transport du calcium vers les terminaisons nerveuses. L'augmentation des concentrations intracellulaires en calcium qui en découle facilite l'exocytose des vésicules contenant de l'acétylcholine qui, à son tour, augmente la transmission neuromusculaire.	L'amifampridine bloque les canaux potassiques voltage-dépendants, prolongeant ainsi la dépolarisation de la membrane des cellules présynaptiques. Le prolongement du potentiel d'action augmente le transport du calcium vers les terminaisons nerveuses. L'augmentation des concentrations intracellulaires en calcium qui en découle facilite l'exocytose des vésicules contenant de l'acétylcholine qui, à son tour, augmente la transmission neuromusculaire. L'amifampridine améliore le tonus musculaire et les amplitudes du potentiel d'action															

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
	L'amifampridine améliore le tonus musculaire et les amplitudes du potentiel d'action musculaire composé (PAMC) de repos, avec une différence moyenne globale pondérée de 1,69 mV (95 % CI 0,60 à 2,77). Le profil pharmacodynamique de l'amifampridine a été étudié pour un certain nombre de doses. Une étude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, menée sur 26 patients souffrant du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, a rapporté une efficacité clinique pour l'amifampridine à la dose standard maximale recommandée de 60 mg/jour (Sanders et al 2000). Deux autres études portant sur un total de 57 patients souffrant du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ont rapporté des informations concernant les effets obtenus avec des doses plus élevées d'amifampridine. McEvoy et al 1989 ont rapporté des données provenant d'une étude à court terme portant sur 12 patients souffrant du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, démontrant que l'administration d'amifampridine à des doses allant jusqu'à 100 mg / jour sur une période de trois jours était efficace dans le traitement des symptômes autonomiques et moteurs du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Sanders et al 1998 ont présenté des données relatives à l'efficacité et à la la sécurité du traitement par amifampridine à des doses allant jusqu'à 100 mg / jour chez 45 patients souffrant du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton traités pendant une moyenne de 31 mois. Ainsi, dans certaines circonstances exceptionnelles, des doses plus élevées pouvant aller jusqu'à 80 mg/jour peuvent s'avérer bénéfiques si une surveillance appropriée de l'innocuité du produit est effectuée. Il est recommandé d'effectuer l'augmentation de la dose de 60 mg/jour à 80 mg/jour par paliers de 5 mg tous les sept jours. Une augmentation de la dose doit être interrompue si un effet indésirable apparaît ou si une anomalie est détectée à l'ECG.	musculaire composé (PAMC) de repos, avec une différence moyenne globale pondérée de 1,69 mV (IC à 95 % 0,60 à 2,77). Le profil pharmacodynamique de l'amifampridine a été étudié pour un certain nombre de doses. Une étude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, menée sur 26 patients souffrant du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE), a rapporté une efficacité clinique pour l'amifampridine à la dose standard maximale recommandée de 60 mg/jour (Sanders et al 2000). Deux autres études portant sur un total de 57 patients souffrant du SMLE ont rapporté des informations concernant les effets obtenus avec des doses plus élevées d'amifampridine. McEvoy et al 1989 ont rapporté des données provenant d'une étude à court terme portant sur 12 patients souffrant du SMLE, démontrant que l'administration d'amifampridine à des doses allant jusqu'à 100 mg / jour sur une période de trois jours était efficace dans le traitement des symptômes autonomiques et moteurs du SMLE. Sanders et al 1998 ont présenté des données relatives à l'efficacité et à l'innocuité du traitement par amifampridine à des doses allant jusqu'à 100 mg / jour chez 45 patients souffrant du SMLE traités pendant une moyenne de 31 mois. Ainsi, dans certaines circonstances exceptionnelles, des doses plus élevées pouvant aller jusqu'à 80 mg/jour peuvent s'avérer bénéfiques si une surveillance appropriée de l'innocuité du produit est effectuée. Il est recommandé d'effectuer l'augmentation de la dose de 60 mg/jour à 80 mg/jour par paliers de 5 mg tous les sept jours. Une augmentation de la dose doit être interrompue si un effet indésirable apparaît ou si une anomalie est détectée à l'ECG. Une dose unique de 30 mg ou 60 mg de phosphate d'amifampridine a été utilisée afin d'évaluer la relation pharmacocinétique entre la concentration d'amifampridine et la repolarisation cardiaque, telle que mesurée par l'intervalle QTc, chez des volontaires sains. Cette évaluation a été menée dans le cadre d'une étude croisée de phase 1, randomisée, en double aveugle visant à définir les effets de ces doses de phosphate d'amifampridine sur l'ECG, par rapport au placebo et à la moxifloxacin (un témoin positif) chez des hommes et des femmes sains acétyleurs lents (n = 52). Aucun effet du phosphate d'amifampridine sur la fréquence cardiaque, la conduction atrioventriculaire ou la dépolarisation cardiaque, telles que mesurées par la fréquence cardiaque et les durées des intervalles PR et QRS, n'a été observé. Aucun sujet n'a développé de nouveaux changements morphologiques de l'ECG cliniquement significatifs après l'administration de phosphate d'amifampridine. Aucun effet du phosphate d'amifampridine sur la repolarisation cardiaque, telle que mesurée par l'intervalle QTc, n'a été observé. Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015															
		L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.															
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	<u>Absorption:</u> L'amifampridine est rapidement absorbée et le pic de concentration plasmatique (Tmax) est atteint 20 minutes aune heure après ingestion. L'effet de la prise concomitante d'aliments sur l'absorption d'amifampridine n'a pas encore été étudié.	<u>Absorption</u> En administration orale chez l'homme, l'amifampridine est rapidement absorbée et le pic de concentration plasmatique est atteint entre 0,6 à 1,3 heure (valeurs moyennes). Chez l'homme, la rapidité et le degré d'absorption de l'amifampridine sont influencés par les aliments. Voir Tableau 2 ci-dessous pour des informations sur les paramètres PK de l'amifampridine chez des volontaires sains. Il s'est produit une réduction de la Cmax et de l'aire sous la courbe et le Tmax a été prolongé (double) lorsque le phosphate d'amifampridine avait été administré avec des aliments comparé à son administration à jeun. D'après les valeurs limites des paramètres PK indiqués dans le Tableau 2, on obtient une Cmax comprise entre 16 et 137 ng/ml à jeun et entre 2,81 et 132 après la prise d'aliments. De même, on observe pour l'aire sous la courbe0-∞ des valeurs allant de 22,1 à 271 ng·h/ml à jeun et entre 9,66 et 292 ng·h/ml après la prise d'aliments. Les différences de demi-vie d'élimination plasmatique terminale inter-sujets étaient 3 ou 4 fois plus importantes dans l'étude sur l'effet de l'alimentation. La biodisponibilité est d'environ 93 à 100 % d'après les taux de récupération d'amifampridine non métabolisé et d'un métabolite principal 3-N acétylé de l'amifampridine dans les urines. Tableau 2 : paramètres PK de l'amifampridine chez des sujets post prandiaux et à jeun suite à l'administration d'une dose orale unique de phosphate d'amifampridine <table><tr><th>Amifampridine 20 mg</th><th>Cmax (ng/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites</th><th>Aire sous la courbe0-∞ (ng·hr/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites</th><th>Tmax (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites</th><th>t1/2 (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites</th></tr><tr><td>À jeun (N=45)</td><td>59,1 (34,4), 16-137</td><td>117 (76,6), 22,1-271</td><td>0,637 (0,247), 0,25-1,5</td><td>2,5 (0,73), 1,23-4,31</td></tr><tr><td>Post prandial* (N=46)</td><td>40,6 (31,3), 2,81-132</td><td>109 (76,4), 9,66-292</td><td>1,31 (0,88), 0,5- 4,0</td><td>2,28 (0,704), 0,822-3,78</td></tr></table> * Après un repas à haute teneur en graisses standardisé Dans une étude chez des volontaires sains, l'exposition systémique de l'amifampridine a été nettement influencée par l'activité d'acétylation métabolique globale des enzymes NAT et du génotype NAT2. Les gènes NAT sont hautement polymorphes et entraînent des phénotypes avec des taux d'activité d'acétylation variables, allant de lents à rapides.	Amifampridine 20 mg	Cmax (ng/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites	Aire sous la courbe0-∞ (ng·hr/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites	Tmax (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites	t1/2 (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites	À jeun (N=45)	59,1 (34,4), 16-137	117 (76,6), 22,1-271	0,637 (0,247), 0,25-1,5	2,5 (0,73), 1,23-4,31	Post prandial* (N=46)	40,6 (31,3), 2,81-132	109 (76,4), 9,66-292	1,31 (0,88), 0,5- 4,0	2,28 (0,704), 0,822-3,78
Amifampridine 20 mg	Cmax (ng/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites	Aire sous la courbe0-∞ (ng·hr/ml) Moyenne (E.T.), valeurs limites	Tmax (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites	t1/2 (h) Moyenne (E.T.), valeurs limites													
À jeun (N=45)	59,1 (34,4), 16-137	117 (76,6), 22,1-271	0,637 (0,247), 0,25-1,5	2,5 (0,73), 1,23-4,31													
Post prandial* (N=46)	40,6 (31,3), 2,81-132	109 (76,4), 9,66-292	1,31 (0,88), 0,5- 4,0	2,28 (0,704), 0,822-3,78													

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015																																																																								
	<u>Distribution:</u> Aucune étude n'a été menée. <u>Biotransformation:</u> Aucune donnée relative aux métabolites de l'amifampridine n'est disponible et les enzymes impliquées dans le métabolisme n' ont pas été identifiées.	Dans l'étude chez des volontaires sains, les acétyleurs rapides étaient définis comme ceux présentant un rapport des métabolites de la caféine > 0,3, et les acétyleurs lents comme ceux présentant un rapport des métabolites de la caféine < 0,2. L'exposition à l'amifampridine était significativement plus élevée chez les acétyleurs lents que chez les acétyleurs rapides. Des différences statistiquement significatives des paramètres PK C_{max}, ASC_{0-∞}, t_{1/2} et clairance apparente de l'amifampridine ont été observées à toutes les doses entre les acétyleurs rapides et les acétyleurs lents. Tableau 3 : moyenne des paramètres PK de l'amifampridine chez des sujets sains suite à l'administration de doses orales uniques (5 à 30 mg) chez des sujets présentant un phénotype acétyleur lent ou acétyleur rapide <table><tr><td>Dose d'amifampridine (mg)</td><td colspan="2">5</td><td colspan="2">10</td><td colspan="2">20</td><td colspan="2">30</td></tr><tr><td>Sujets (N)</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr><tr><td>Phénotype acétyleur</td><td>Rapide</td><td>Lent</td><td>Rapide</td><td>Lent</td><td>Rapide</td><td>Lent</td><td>Rapide</td><td>Lent</td></tr><tr><td colspan="9">Moyenne des paramètres PK de l'amifampridine</td></tr><tr><td>ASC 0-∞ (ng·h/ml)</td><td>2,89</td><td>30,1</td><td>9,55</td><td>66,3</td><td>24,7</td><td>142</td><td>43,5</td><td>230</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/ml)</td><td>3,98</td><td>17,9</td><td>9,91</td><td>34,4</td><td>16,2</td><td>56,7</td><td>25,5</td><td>89,6</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>0,750</td><td>0,830</td><td>0,805</td><td>1,14</td><td>1,04</td><td>1,07</td><td>0,810</td><td>1,29</td></tr><tr><td>t 1/2 (h)</td><td>0,603</td><td>2,22</td><td>1,21</td><td>2,60</td><td>1,23</td><td>2,93</td><td>1,65</td><td>3,11</td></tr></table> Le rapport moyen d'acétylation de la caféine chez ces 12 sujets ayant reçu quatre doses croissantes était de 0,408 et 0,172 chez les acétyleurs rapides et les acétyleurs lents respectivement. <u>Distribution</u> La distribution de l'amifampridine a été étudiée chez le rat. Après administration orale d'amifampridine radio-marquée [14C], le matériel radioactif est rapidement absorbé au niveau du tractus gastrointestinal et sa distribution dans tout le corps est importante. Les concentrations dans les tissus sont généralement similaires ou plus importantes que les concentrations plasmatiques. La plus forte concentration se trouve dans les organes excrétoires (foie, reins et tractus gastrointestinal) et certains tissus ayant une fonction glandulaire (glandes lacrimales, salivaires, muqueuses, hypophyse et thyroïde). <u>Biotransformation</u> Les études in vitro et in vivo chez l'homme indiquent que l'amifampridine est métabolisée en un seul métabolite principal 3-N acétylé de l'amifampridine. Élimination	Dose d'amifampridine (mg)	5		10		20		30		Sujets (N)	6	6	6	6	6	6	6	6	Phénotype acétyleur	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Moyenne des paramètres PK de l'amifampridine									ASC 0-∞ (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230	C _{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6	T _{max} (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29	t 1/2 (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11
Dose d'amifampridine (mg)	5		10		20		30																																																																			
Sujets (N)	6	6	6	6	6	6	6	6																																																																		
Phénotype acétyleur	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent	Rapide	Lent																																																																		
Moyenne des paramètres PK de l'amifampridine																																																																										
ASC 0-∞ (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230																																																																		
C _{max} (ng/ml)	3,98	17,9	9,91	34,4	16,2	56,7	25,5	89,6																																																																		
T _{max} (h)	0,750	0,830	0,805	1,14	1,04	1,07	0,810	1,29																																																																		
t 1/2 (h)	0,603	2,22	1,21	2,60	1,23	2,93	1,65	3,11																																																																		

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
	<u>Elimination:</u> Le mode d'élimination de l'amifampridine est inconnu. L'amifampridine pourrait être éliminée principalement par les reins. La demi-vie d'élimination est d'environ deux heures. L'amifampridine n'est plus détectée dans le plasma 24 heures après son administration. <u>Populations particulières:</u> Aucune donnée relative à la pharmacocinétique de l'amifampridine chez les enfants et les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique n'est disponible (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'amifampridine n'a pas été étudié.	Chez l'homme, 93,2 % à 100 % de l'amifampridine sont excrétés dans les urines 24 heures après l'administration, sous forme d'amifampridine (19 %) et sous forme de métabolite 3-N-acétylé de l'amifampridine (74,0 % à 81,7 %). La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2,5 heures pour l'amifampridine et de 4 heures pour le métabolite 3-N acétylé de l'amifampridine. La demi-vie d'élimination est d'environ deux heures. L'amifampridine n'est plus détectée dans le plasma 24 heures après son administration. <u>Insuffisance rénale et hépatique</u> Aucune donnée relative à la pharmacocinétique de l'amifampridine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique n'est disponible (voir rubriques 4.2 et 4.4). <u>Population pédiatrique</u> Aucune donnée relative à la pharmacocinétique de l'amifampridine chez les enfants n'est disponible (voir rubriques 4.2). L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'amifampridine n'a pas été étudié.
5.3 Données de sécurité préclinique	Seules quelques données précliniques limitées sont disponibles pour l'amifampridine. Dans des études de pharmacologie de sécurité chez le rat, aucun effet n'a été observé sur le système nerveux central avec des doses allant jusqu'à 40 mg/kg. Dans des études de toxicité à dose répétée chez le rat et le chien, des effets sur le système nerveux central, une augmentation du poids du foie et des reins ainsi que des effets au niveau cardiaque (bloc atrioventriculaire du second degré) ont été observés. Aucune marge de sécurité pour l'exposition chez l'homme n'a été atteinte dans les études chez l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés. Aucune étude de toxicité à long terme de plus de quatre semaines n'a été menée. L'amifampridine ne s'est pas avérée génotoxique lors d'une batterie standard de tests in vitro et in vivo, mais les résultats des études complètes de cancérogénicité ne sont pas disponibles. Aucune étude portant sur la toxicité pour la reproduction ou la cancérogénicité n'a été menée.	Dans des études de pharmacologie de sécurité chez le rat, aucun effet n'a été observé sur le système respiratoire ou sur le système nerveux central avec des doses allant jusqu'à 40 mg/kg. Dans des études de toxicité à dose répétée chez le rat et le chien, des effets sur le système nerveux central et autonome, une augmentation du poids du foie et des reins ainsi que des effets au niveau cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire du second degré) ont été observés. Aucune marge de sécurité n'a été obtenue entre l'exposition chez l'homme et l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés. L'amifampridine ne s'est pas avérée génotoxique dans une batterie standard de tests in vitro et in vivo, mais les résultats des études complètes de cancérogénicité ne sont pas disponibles. Des études chez l'animal examinant la toxicité sur la reproduction et le développement de l'amifampridine ont été menées chez le rat et le lapin, à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour. L'amifampridine n'a montré aucun effet indésirable sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour, et aucun effet sur le développement postnatal ou la fertilité n'a été observé chez les petits des animaux traités. Dans une étude sur le développement périnatal/postnatal chez les rates gravides traitées par amifampridine, une augmentation dose-dépendante, du pourcentage de femelles mettant bas des bébés mort-nés (16,7 % à 20%) a été observée à des doses de 22,5 mg/kg/jour et 75 mg/kg/jour (1,1 et 2,7 fois la dose de 80 mg par jour chez l'homme, estimée à partir de la Cmax). Toutefois, dans le cadre d'une étude similaire chez les lapines gravides, aucun effet sur la viabilité embryo-foetale n'a été observé lors de l'examen effectué juste avant la naissance, à des doses allant jusqu'à 57 mg/kg/jour.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	Cellulose microcristalline Silice colloïdale anhydre	Cellulose microcristalline Silice colloïdale anhydre

Rubrique du RCP	RCP du 23 décembre 2009	RCP du 27 janvier 2015
6.1 Liste des excipients	Stéarate de calcium	Stéarate de calcium
6.2 Incompatibilités	Sans objet.	Sans objet.
6.3 Durée de conservation	3 ans.	3 ans.
6.4 Précautions particulières de conservation	A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.	À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	Plaquettes thermoformées à doses unitaires prédécoupées (feuilles thermoformées aluminium-PVC / PVDC) de 10 comprimés. Une boîte contient 100 comprimés (10 bandes de 10 comprimés chacune).	Plaquettes thermoformées à doses unitaires prédécoupées (feuilles thermoformées aluminium-PVC/ PVDC) de 10 comprimés. Une boîte contient 100 comprimés (10 bandes de 10 comprimés chacune).
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation	Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	EUSA Pharma SAS 3 allée des Sequoias 69760 LIMONEST France Tel: +33 (0)4 37 49 85 85 Fax: +33 (0)4 37 49 86 01 E-mail: medinfo@eusapharma.com	BioMarin Europe Limited, 164 Shaftesbury Avenue Londres, WC2H 8HL Royaume-Uni
8. NUMERO(S) D'UTILISATION DE MISE SUR LE MARCHE		EU/1/09/601/001
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION		Date de première autorisation : 23 décembre 2009 Date de dernier renouvellement :
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) http://emea.europa.eu/	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/ .