

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fampyra 10 mg, comprimés à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de fampridine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé blanc cassé, pelliculé, ovale, biconvexe et mesurant 13 x 8 mm, à bord aplati et portant l'inscription A10 sur une face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

### Posologie

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

### Oubli d'une dose

Le schéma posologique habituel doit toujours être respecté. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

### Instauration et évaluation du traitement par Fampyra

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

### Réévaluation du traitement par Fampyra

En cas de réduction de la capacité de marche, les médecins doivent envisager une interruption du traitement afin de réévaluer les bénéfices de la fampridine (voir ci-dessus). La réévaluation doit inclure l'arrêt de ce médicament et une évaluation de la capacité de marche. En l'absence d'un effet bénéfique persistant de la fampridine sur la marche des patients, le traitement devra être interrompu.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

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

#### *Patients présentant une insuffisance rénale*

La fampridine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

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

#### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Fampyra doit être administré par voie orale.

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

## 4.3 Contre-indications

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

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

Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie.

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

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

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

### Risque de crise d'épilepsie

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

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

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

### Insuffisance rénale

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

La prudence s'impose lorsque Fampyra est prescrit chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou chez les patients traités par des médicaments substrats d'OCT2, comme, par exemple, le carvédilol, le propranolol et la metformine.

### Réactions d'hypersensibilité

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

### Autres mises en garde et précautions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la fampridine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la fampridine pendant la grossesse.

### Allaitement

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

### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

Fampyra a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

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

### Liste tabulée des effets indésirables

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

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

### Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables

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

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

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

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

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

#### Description de certains effets indésirables

##### Hypersensibilité

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

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)  
e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance  
Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
e-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél. : (+352) 2478 5592  
e-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

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

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

### Prise en charge

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Effets pharmacodynamiques

Fampyra est un inhibiteur des canaux potassiques. En bloquant les canaux potassiques, la fampridine réduit le courant ionique à travers ces canaux, et par conséquent prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés ainsi que la fonction

neurologique. En améliorant la formation du potentiel d'action, la fampridine pourrait améliorer la conduction dans le système nerveux central.

#### Effacité et sécurité cliniques

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

#### Études MS-F203 et MS-F204

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

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

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

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

**Tableau 2 : études MS-F203 et MS-F204**

ÉTUDE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg 2 fois/jour	Placebo	Fampyra 10 mg 2 fois/jour
Nombre de sujets	72	224	118	119
<b>Amélioration confirmée</b>	<b>8,3 %</b>	<b>34,8 %</b>	<b>9,3 %</b>	<b>42,9 %</b>
Différence		<b>26,5 %</b>		<b>33,5 %</b>
IC <sub>95%</sub> Valeur p		17,6 % ; 35,4 % < 0,001		23,2 % ; 43,9 % < 0,001
<b>Amélioration ≥ 20 %</b>	<b>11,1 %</b>	<b>31,7 %</b>	<b>15,3 %</b>	<b>34,5 %</b>
Différence		20,6 %		19,2 %
IC <sub>95 %</sub> Valeur p		11,1 % ; 30,1 % < 0,001		8,5 % ; 29,9 % < 0,001
Vitesse de marche Pieds/seconde	Pieds/sec	Pieds/sec	Pieds/sec	Pieds/sec
Valeur initiale	2,04	2,02	2,21	2,12
Valeur sous traitement	2,15	2,32	2,39	2,43
Variation	0,11	0,30	0,18	0,31
Différence		0,19		0,12
Valeur p		0,010		0,038
Variation moyenne %	5,24	13,88	7,74	14,36
Différence		8,65		6,62
Valeur p		< 0,001		0,007

Score MSWS-12 (moyenne, écart-type)				
Valeur initiale	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Variation moyenne	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Différence		2,83		3,65
Valeur p		0,084		0,021
LEMMT (moyenne, sem) (test manuel de la force musculaire des membres inférieurs)				
Valeur initiale	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Variation moyenne	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Différence		0,08		0,05
Valeur p		0,003		0,106
Score d'Ashworth (test de spasticité musculaire)				
Valeur initiale	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Variation moyenne	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Différence		0,10		0,10
Valeur p		0,021		0,15

#### Étude 218MS305

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

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

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

**Tableau 3 : Étude 218MS305**

Sur 24 semaines	Placebo N = 318*	Fampyra 10 mg 2 fois par jour N = 315*	Différence (IC à 95 %) Valeur p
Pourcentage de patients présentant une amélioration moyenne $\geq$ 8 points du score MSWS-12 par rapport au score initial	34 %	43 %	Différence de risque : 10,4 % (3 % ; 17,8 %) 0,006
<b>Score MSWS-12</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	65,4 -2,59	63,6 -6,73	MMC : -4,14 (-6,22 ; -2,06) < 0,001
<b>TUG</b> Pourcentage de patients présentant une amélioration moyenne $\geq$ 15 % de la vitesse au test TUG	35 %	43 %	Différence de risque : 9,2 % (0,9 % ; 17,5 %) 0,03
<b>TUG</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	27,1 -1,94	24,9 -3,3	MMC : -1,36 (-2,85 ; 0,12) < 0,07
<b>Score MSIS-29 domaine physique</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	55,3 -4,68	52,4 -8,00	MMC : -3,31 (-5,13 ; -1,50) < 0,001
<b>Score BBS score</b> Initial Amélioration par rapport au score initial	40,2 1,34	40,6 1,75	MMC : 0,41 (-0,13 ; 0,95) 0,141

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

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Fampyra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique traitée pour une sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

En cas de prise alimentaire concomitante à la prise de Fampyra comprimés à libération prolongée, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ( $ASC_{0-\infty}$ ) de la fampridine est réduite d'environ 2 à 7 % (pour une dose de 10 mg). La faible réduction de l'ASC ne devrait pas entraîner de diminution de l'efficacité thérapeutique. Cependant, la  $C_{max}$  augmente de 15 à 23 %. Puisqu'il existe de façon évidente une relation entre la  $C_{max}$  et les effets indésirables liés à la dose, il est recommandé de prendre Fampyra en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

### Distribution

La fampridine est une substance active liposoluble traversant facilement la barrière hémato-encéphalique. La fampridine est principalement non liée aux protéines plasmatiques (la fraction liée varie entre 3 et 7 % dans le plasma humain). Le volume de distribution de la fampridine est d'environ 2,6 L/kg.

La fampridine n'est pas un substrat pour la P-glycoprotéine.

### Biotransformation

Chez l'homme, la fampridine est métabolisée par oxydation en 3-hydroxy-4-aminopyridine puis conjuguée par la suite pour donner le 3-hydroxy-4-aminopyridine-sulfate. *In vitro*, aucune activité pharmacologique des métabolites de la fampridine n'a été mise en évidence sur les canaux potassiques sélectionnés.

La 3-hydroxylation de la fampridine en 3-hydroxy-4-aminopyridine par les microsomes hépatiques humains semble être catalysée par l'enzyme 2E1 du cytochrome P450 (CYP2E1).

Il existe des preuves d'inhibition directe du CYP2E1 par la fampridine à 30  $\mu$ M (12 % d'inhibition environ), ce qui équivaut à environ 100 fois la concentration plasmatique moyenne de la fampridine observée avec le comprimé à 10 mg.

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

### Élimination

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

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

### Populations particulières

#### Sujets âgés

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

#### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

#### Patients présentant une insuffisance rénale

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les effets indésirables après administration orale de la fampridine se sont manifestés rapidement, le plus souvent dans les 2 premières heures suivant la prise. Les signes cliniques survenus après administration unique de fortes doses ou administrations répétées de doses plus faibles étaient semblables chez toutes les espèces étudiées et comportaient : tremblements, convulsions, ataxie, dyspnée, pupilles dilatées, prostration, vocalisation anormale, accélération de la respiration et hypersalivation. On a également observé des anomalies de la marche ainsi qu'une hyperexcitabilité. Ces signes étaient attendus et sont dus à une augmentation des effets pharmacologiques de la fampridine. De plus, des cas isolés d'obstruction des voies urinaires ayant été fatales ont été observés chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas encore élucidée, mais un lien de causalité avec la fampridine ne peut être exclu.

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

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

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé

Hypromellose  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E-171)  
Polyéthylène glycol 400

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

Utiliser dans les 7 jours après la première ouverture du flacon.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fampyra est présenté en flacons ou en plaquettes.

### Flacons

Flacon en PEHD (polyéthylène haute densité) muni d'un capuchon en polypropylène. Chaque flacon contient 14 comprimés et du gel de silice (dessicant).

Boîte de 28 comprimés (2 flacons de 14)

Boîte de 56 comprimés (4 flacons de 14)

### Plaquettes

Plaquettes en aluminium/aluminium (oPA/Alu/PEHD/couche déshydratante en PE+CaO/Alu/PE). Chaque plaquette contient 14 comprimés.

Boîte de 28 comprimés (2 plaquettes de 14).

Boîte de 56 comprimés (4 plaquettes de 14).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

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

EU/1/11/699/001

EU/1/11/699/002

EU/1/11/699/003

EU/1/11/699/004

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

Date de première autorisation : 20 juillet 2011  
Date du dernier renouvellement : 25 avril 2022

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2022

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