

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMIFAMPRIDINE AXUNIO 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé sécable contient du phosphate d'amifampridine équivalant à 10 mg d'amifampridine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé blanc, rond, plat sur une face et avec une barre de cassure sur l'autre face. Les dimensions approximatives du comprimé sont de 10 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie.

Posologie

AMIFAMPRIDINE AXUNIO 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.

Si le traitement est interrompu, les patients peuvent présenter certains symptômes du SMLLE.

Insuffisance rénale ou hépatique

Amifampridine doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Une dose initiale de 5 mg (un demi-comprimé) une fois 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 (5 mg deux fois par jour) 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).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Pour administration par voie orale.

4.3. Contre-indications

- 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 atteints d'un syndrome congénital du QT (voir rubrique 4.4)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique de l'amifampridine a été évaluée dans une étude de Phase I à dose unique chez des patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance 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).

Crises d'épilepsie

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 épiléptogène, y compris chez les patients utilisant ce produit en association avec d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène (voir rubrique 4.5). En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu.

Risque cancérogène

Au cours d'une étude de cancérogénicité par voie orale (produit mélangé à l'alimentation) réalisée pendant 2 ans, des schwannomes bénins et malins ont été observés chez des rats recevant un traitement à base d'amifampridine (voir la section 5.3). L'amifampridine ne s'est pas avérée génotoxique dans une batterie standard de tests in vitro et in vivo. L'existence d'un lien entre l'utilisation d'amifampridine et le développement de tumeurs chez l'homme est encore inconnue.

La plupart des schwannomes sont bénins et asymptomatiques. Ils peuvent être localisés dans beaucoup d'endroits différents, ce qui rend les tableaux cliniques variés. Le diagnostic de schwannome devrait être considéré pour les patients qui présentent des symptômes tels qu'une masse douloureuse à la palpation ou des symptômes semblables à ceux d'une neuropathie compressive. D'ordinaire, les schwannomes se développent lentement, et peuvent exister plusieurs mois et même plusieurs années sans provoquer de symptômes. L'intérêt de continuer le traitement à base d'amifampridine doit être évalué pour chaque patient qui développe un schwannoma.

L'amifampridine devrait être utilisée avec précaution chez les patients qui présentent un risque accru de schwannomes, comme par exemple les patients ayant déjà des antécédents de telles tumeurs, de neurofibromatose de type II ou de schwannomatose.

Effets cardiaques

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.

Maladies concomitantes

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.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Médicaments éliminés par métabolisme ou par sécrétion active

Aucune donnée relative 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).

Puissants inhibiteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)

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 enzymes N-acétyltransférase (NAT) humaines, 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.

Puissants inducteurs d'enzymes métabolisant les médicaments (voir rubrique 5.2)

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.

Interactions pharmacodynamiques

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).

Associations nécessitant des précautions d'utilisation

Médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène

L'utilisation concomitante 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).

Associations devant être prises en compte

Médicaments ayant des effets atropiniques

L'utilisation concomitante d'amifampridine 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.

Médicaments ayant des effets cholinergiques

L'utilisation concomitante d'amifampridine 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.

Myorelaxants non dépolarisants

L'utilisation concomitante d'amifampridine 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.

Myorelaxants dépolarisants

L'utilisation concomitante d'amifampridine 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

Grossesse

Amifampridine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par amifampridine. 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-fœtaux 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).

Allaitement

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 amifampridine en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

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

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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les paresthésies (telles que les paresthésies périphériques et péri-buccales) 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.

Le tableau 1 ci-dessous établit la liste des événements indésirables rapportés avec l'amifampridine.

Liste des événements indésirables sous forme de tableau

Les fréquences sont définies comme : très fréquent (<1/10), fréquent (< 1/100 à < 1/10), peu fréquent (< 1/1 000 à < 1/100), rare (<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 : Evénements indésirables rapportés avec Amifampridine

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-intestinales	Hypoesthésie orale ¹ , paresthésie orale ¹ , paresthésies périphériques et péri-buccales, nausées ¹	Très fréquent
	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.

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 : 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.

4.9. Surdosage

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

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, code ATC : N07XX05.

Mécanisme d'action

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 musculaire composé (PAMC) de repos, avec une différence moyenne globale pondérée de 1,69 mV (I C_à 95 % 0,60 à 2,77).

Effets pharmacodynamiques

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 SMLLE 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 SMLLE, 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 autonomes et moteurs du SMLLE. 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 SMLLE 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 moxifloxacine (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.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité d'emploi du phosphate d'amifampridine ont été évaluées chez des patients atteints du SMLLE lors d'une étude de retrait. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo chez des patients adultes âgés de 18 ans et plus (n=26). Les patients étaient préalablement traités pendant au moins 7 jours par une dose stable de phosphate d'amifampridine avec une fréquence d'administration inchangée. Pour cette étude d'une durée de quatre jours, les patients ont été randomisés de manière aléatoire (avec un ratio 1:1) au jour 0 afin d'être traités soit par du phosphate d'amifampridine (à la dose optimale pour le patient) soit par placebo. Les évaluations à la baseline ont été réalisées au jour 0. Les critères d'évaluation principaux étaient la modification du score de l'échelle d'impression globale clinique du patient (SGI ou Subject Global Impression) et du score sur l'échelle QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) au jour 4 par rapport à la baseline. Un critère d'évaluation secondaire était la modification du score CGI-I au jour 4 par rapport à la baseline. Ce score a été déterminé par les médecins traitants. Les patients pouvaient utiliser des doses stables d'inhibiteurs de cholinestérase à action périphérique ou de corticostéroïdes. Les patients traités récemment par traitements immunosuppresseurs (par ex. azathioprine, mycophénolate, cyclosporine), rituximab, immunoglobulines G par voie intraveineuse et plasmaphérese ont été exclus de l'étude.

L'âge médian était de 55,5 ans (soit de 31 à 75 ans) ; 62 % étaient des femmes et 38 % des hommes.

Après la période d'interruption de traitement de 4 jours en double aveugle, les patients traités avec le phosphate d'amifampridine ont conservé leur force musculaire alors que les patients traités par placebo affichaient une dégradation de celle-ci. La différence moyenne observée des scores de QMG total et SGI par rapport à la baseline était respectivement de -6,54 (IC 95 % : -9,78, -3,29 ; p=0,0004) et de 2,95 (IC 95 % : 1,53, 4,38 ; p=0,0003). Ces deux valeurs sont statistiquement significatives en faveur du phosphate d'amifampridine. En outre, les scores CGI-I au jour 4 tels que déterminés par les médecins indiquaient une amélioration significative chez les patients qui avaient continué à recevoir du phosphate d'amifampridine par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo (p=0,0020).

Résumé des résultats obtenus sur les critères d'évaluation principaux et secondaires

Évaluation	Amifampridine (n=13)	Placebo (n=13)
Scores QMG^a		
Moyenne des moindres carrés ^d	0,00	6,54
Différence des moyennes des moindres carrés (IC 95 %)	-6,54 (-9,78, -3,29)	
Valeur de p ^d	0,0004	
Scores SGI^b		
Moyenne des moindres carrés ^d	-0,64	-3,59
Différence des moyennes des moindres carrés (IC 95 %)	2,95 (1,53, 4,38)	
Valeur de p ^d	0,0003	
Scores CGI-I^c		
Moyenne (E.T.)	3,8 (0,80)	5,5 (1,27)
Valeur de p ^e	0,0020	

- a Valeurs limites du score QMG total 0 – 39, 13 éléments, 0-3 points pour chaque test. Plus grand nombre de points = symptômes plus sévères.
- b SGI est une échelle de 7 points qui quantifie l'impression globale des effets du traitement étudié (de 1=terrible à 7=formidable).
- c CGI est une échelle de 7 points basée sur les modifications des symptômes, du comportement et des capacités fonctionnelles (de 1=très amélioré à 7=très dégradé).
- d CFB pour le score QMG total a été modélisé en tant que réponse, avec des termes à effets fixes pour le traitement et QMG comme référence.
- e Valeur de p basée sur le test de Wilcoxon (somme de rangs) pour les différences avec le traitement.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour la spécialité de référence de 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 la spécialité de référence.

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

Absorption

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). Une réduction de la C_{max} et de l'aire sous la courbe et une augmentation du temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales ont été observés lorsque le phosphate d'amifampridine avait été administré avec des aliments comparé à son administration à jeun. Un doublement du temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) a été observée en présence d'aliments. De même, la C_{max} et l'AUC_{0-∞} ont été plus élevées à jeun qu'après la prise d'aliments.

Globalement, les aliments ont ralenti et diminué l'absorption de l'amifampridine avec une baisse de l'exposition d'environ 44 % selon la C_{max} et une exposition réduite d'environ 20 % selon l'AUC d'après les rapports des moyennes géométriques (rapport prise d'aliments/à jeun).

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

Amifampridine 20 mg	C _{max} (ng/ml)	Aire sous la courbe _{0-∞} (ng·hr/ml)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
	Moyenne (E.T.), valeurs limites	Moyenne (E.T.), valeurs limites	Moyenne (E.T.), valeurs limites	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

* 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. 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. Dans cette étude, les acétyleurs lents ont connu plus d'effets indésirables que les acétyleurs rapides. Le profil de sécurité dans cette étude est cohérent avec les effets indésirables observés chez les patients sous amifampridine.

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

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-t} (ng·h/ml)	2,89	30,1	9,55	66,3	24,7	142	43,5	230
ASC _{0-∞} (ng·h/ml)	3,57	32,1	11,1	68,9	26,2	146	45,2	234
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

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.

Distribution

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 gastro-intestinal 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 gastro-intestinal) et certains

tissus ayant une fonction glandulaire (glandes lacrimales, salivaires, muqueuses, hypophyse et thyroïde).

Biotransformation

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

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 clairance globale de l'amifampridine est principalement due au métabolisme par N-acétylation et chez l'individu le phénotype acétyleur a un effet plus important sur le métabolisme et l'élimination de l'amifampridine que l'élimination par la fonction rénale (voir Tableau 4).

Insuffisance rénale

L'exposition de l'amifampridine était généralement plus élevée chez les patients insuffisants rénaux que chez les patients présentant une fonction rénale normale ; cependant, le phénotype NAT2 a eu un effet plus important sur l'exposition à l'amifampridine que la fonction rénale (voir Tableau 4).

L'exposition à l'amifampridine selon l'AUC_{0-∞} était jusqu'à 2 fois supérieure chez les acétyleurs lents et jusqu'à 3 fois supérieure chez les acétyleurs rapides avec une insuffisance rénale sévère par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. L'exposition selon la C_{max} était faiblement modifiée par l'insuffisance rénale, indépendamment de l'état d'acétylation.

À l'inverse, les niveaux d'exposition au métabolite 3-N acétylé ont été davantage modifiés par l'insuffisance rénale que ceux concernant l'amifampridine. L'exposition au métabolite 3-N acétylé selon l'AUC_{0-∞} était jusqu'à 6,8 fois supérieure chez les acétyleurs lents et jusqu'à 4 fois supérieure chez les acétyleurs rapides avec une insuffisance rénale sévère par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. L'exposition selon la C_{max} n'était que faiblement modifiée par l'insuffisance rénale, indépendamment de l'état d'acétylation. Bien que le métabolite soit inactif dans les canaux potassiques, les effets potentiels hors cible dus à une accumulation ne sont pas connus.

Tableau 4: Paramètres PK moyens de l'amifampridine chez les patients présentant une fonction rénale normale et les insuffisants rénaux après administration d'une dose orale unique (10 mg) chez les phénotypes acétyleurs lents et rapides

Fonction rénale	Normale		Insuffisance légère		Insuffisance modérée		Insuffisance sévère	
	Patients (N)	Phénotype NAT2	Patients (N)	Phénotype NAT2	Patients (N)	Phénotype NAT2	Patients (N)	Phénotype NAT2
	4	Lent	4	Lent	4	Lent	4	Lent
	4	Rapide	4	Rapide	4	Rapide	4	Rapide
Paramètres PK moyens de l'amifampridine								
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	10,7	59,1	16,1	81,3	14,3	126	32,8	119
C _{max} (ng/ml)	7,65	38,6	11,1	33,5	8,33	52,5	9,48	44,1
T _{max} (h)	0,44	0,43	0,88	0,88	0,51	0,55	0,56	0,63
t _{1/2} (h)	1,63	2,71	1,86	2,95	1,72	3,89	1,64	3,17

Paramètres PK moyens du métabolite 3-N-acétylé de l'amifampridine								
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C _{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T _{max} (h)	1,13	0,75	1,44	1,38	2,00	1,13	1,63	2,81
t _{1/2} (h)	4,32	4,08	5,35	7,71	13,61	6,99	18,22	15,7

Insuffisance hépatique

Aucune donnée relative à la pharmacocinétique de l'amifampridine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'est disponible (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

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

Dans des études de pharmacologie de sécurité chez le rat, aucun effet n'a été observé sur le système respiratoire avec des doses allant jusqu'à 10 mg/kg 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.

Au cours d'une étude de cancérogénicité par voie orale (produit mélangé à l'alimentation) réalisée pendant 2 ans sur des rats, l'amifampridine a provoqué de légères (mais statistiquement significatives) augmentations des cas de schwannomes pour les deux sexes et de carcinomes endométriaux chez les femelles. Ces augmentations étaient proportionnelles à la dose. L'importance clinique de ces résultats est inconnue à ce jour.

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 C_{max}). Toutefois, dans le cadre d'une étude similaire chez les lapines gravides, aucun effet sur la viabilité embryo-fœtale 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

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de calcium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes ou plaquettes prédécoupées unitaires en (Aluminium/PVC/PVDC)

Boîtes de 100 x 1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Boîtes de 100 comprimés sous plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AXUNIO PHARMA GMBH
VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1
22767 HAMBOURG
ALLEMAGNE

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

- 34009 302 501 9 8 : 100 x 1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 302 505 7 0 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie, oncologie ou en médecine interne.