

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrFYCOMPA®

Comprimés de pérampanel
Comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg

Suspension orale de pérampanel
Suspension à 0,5 mg/ml

Norme reconnue

Agent antiépileptique

Eisai Limited
6925 Century Avenue, bureau 701
Mississauga (Ontario)
L5N 7K2

Date de révision :
24 février 2020

FYCOMPA® est une marque déposée appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd.

N° de contrôle : 225719

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
CONSERVATION ET STABILITÉ	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE	46
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	51

PrFYCOMPA®

Comprimés et suspension orale de pérampanel

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Autres ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg	hypromellose, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, talc, dioxyde de titane et les pigments suivants : Comprimés de 2 mg : oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique rouge Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge Comprimés de 8 mg : oxyde ferrique noir, oxyde ferrique rouge Comprimés de 10 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium), oxyde ferrique jaune Comprimés de 12 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium)
	Suspension orale à 0,5 mg/ml	sorbitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, poloxamère 188, émulsion de siméthicone*, acide citrique, benzoate de sodium et eau purifiée

* Pour obtenir tous les détails sur la composition de l'émulsion de siméthicone, veuillez consulter la section « FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ».

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés et la solution orale de FYCOMPA (pérampanel) sont indiqués :

- comme traitement d'appoint dans la gestion des crises partielles chez les patients de 7 ans et plus atteints d'une épilepsie qui n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par un traitement conventionnel;
- comme traitement d'appoint dans la gestion des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les patients de 12 ans et plus atteints d'une épilepsie qui n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par un traitement conventionnel.

Enfants (< 7 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA chez les enfants de moins de 7 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de FYCOMPA n'est pas indiquée chez cette population de patients (voir

les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants**).

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Il y a peu d'informations sur l'utilisation de FYCOMPA chez les patients âgés de 65 ans et plus. Aucun ajustement posologique fondé sur l'âge n'est nécessaire. En général, la dose initiale pour un patient âgé doit être la plus faible de la gamme posologique, étant donné la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie dans la population gériatrique (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients hypersensibles à FYCOMPA, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant du contenant. Consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour une liste complète.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

AVERTISSEMENT : Réactions psychiatriques et comportementales graves, y compris de l'agressivité et de l'hostilité

- Des réactions indésirables psychiatriques et comportementales graves ou mortelles, y compris agressivité, hostilité, irritabilité, colère, idées et menaces de meurtre, ont été rapportées tant chez des enfants que chez des adultes prenant FYCOMPA.
- Ces réactions sont survenues chez des patients avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques, de comportement agressif ou d'utilisation concomitante de médicaments associés à de l'hostilité et à de l'agressivité.
- Conseillez aux patients et aux soignants de consulter un professionnel de la santé immédiatement si l'une de ces réactions ou l'un de ces changements de l'humeur, du comportement ou de la personnalité qui ne sont pas typiques du patient est observé pendant la prise de FYCOMPA ou après l'arrêt de celui-ci.
- Les patients qui prennent FYCOMPA doivent être avisés d'éviter la consommation d'alcool, car cela peut aggraver ces effets.
- Surveillez étroitement les patients, en particulier pendant la période d'ajustement posologique et lors de la prise de doses plus élevées.
- La dose de FYCOMPA doit être réduite si ces symptômes apparaissent et la prise doit être interrompue immédiatement si les symptômes sont sévères ou empirent.

Données d'essais cliniques liées à des réactions psychiatriques et comportementales graves

En général, dans les études sur l'épilepsie de phase 3 contrôlées par placebo, les effets neuropsychiatriques ont été rapportés plus fréquemment chez les patients prenant FYCOMPA que chez les patients prenant un placebo. Cela est vrai à la fois en la présence et en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants; sans surprise, les taux sont cependant plus faibles en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, reflétant apparemment les taux sanguins moyens inférieurs de FYCOMPA (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Tableaux 1 et 2**).

Effets neuropsychiatriques liés à l'agressivité et à l'hostilité

Adultes (≥ 18 ans)

En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, le taux d'effets liés à l'agressivité et à l'hostilité à des doses de 8 à 12 mg/jour de FYCOMPA, dans les 3 études de phase 3 sur les crises partielles (études 304, 305 et 306), était de 21 % pour FYCOMPA contre

8 % pour le placebo. En présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux étaient de respectivement 10 % et 4 % (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, tableau 5**). Ces effets comprennent irritabilité, agressivité, instabilité émotionnelle, agitation, sautes d'humeur, frustration, colère et agression physique. Les patients traités avec FYCOMPA ont éprouvé plus d'effets indésirables liés à l'hostilité et à l'agressivité qui étaient graves, sévères ou mortels et qui ont conduit à une réduction de la posologie, une interruption et un arrêt du traitement plus souvent que les patients traités avec un placebo. Ces effets étaient liés à la dose et sont généralement apparus dans les 6 premières semaines de traitement, bien que de nouveaux événements ont continué à être observés durant plus de 37 semaines. 6 patients sur 4 368 traités avec du pérampanel ont présenté des idées ou des menaces de meurtre dans les études contrôlées et en ouvert, y compris lors des études qui ne portaient pas sur l'épilepsie.

Dans les études de phase 3 sur l'épilepsie, ces effets sont survenus chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques, sans comportement agressif antérieur et sans utilisation concomitante de médicaments associés à une hostilité et à une agressivité. Certains patients ont présenté une aggravation de leurs conditions psychiatriques préexistantes.

Les patients atteints d'un trouble psychotique actif documenté et d'un trouble affectif instable récurrent ont été exclus des études cliniques. La combinaison de l'alcool et de FYCOMPA a considérablement aggravé l'humeur et a augmenté la colère (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Alcool et autres dépresseurs du SNC**). Les patients qui prennent FYCOMPA devraient éviter la consommation d'alcool.

Les effets psychiatriques observés chez les volontaires sains prenant FYCOMPA comprennent paranoïa, humeur euphorique, agitation, colère, changements de l'état mental et désorientation ou confusion mentale. Dans les essais qui ne portaient pas sur l'épilepsie, les effets psychiatriques qui se sont produits plus fréquemment chez les sujets traités avec FYCOMPA que chez les sujets traités avec un placebo ont inclus désorientation, délire et paranoïa.

Adolescents (de 12 à 17 ans)

Chez les adolescents recevant FYCOMPA à des doses de 8 à 12 mg/jour, avec ou sans médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux d'incidence combinés totaux d'effets indésirables de la catégorie agressivité ou hostilité dans l'ensemble des 5 études d'appoint de phase 3 contrôlées par placebo ont été de 18,1 %, comparativement à 7,6 % pour le placebo. Les effets de cette catégorie comprenaient l'agressivité, l'irritabilité, la lacération cutanée, le comportement anormal, la colère, l'agitation, la paranoïa, le trouble de la personnalité et la violence physique (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, tableau 6**).

L'agressivité a été observée plus souvent chez les adolescents (9,1 %) que chez les adultes (1,2 %) à toutes les doses allant de 4 à 12 mg/jour dans les trois études de phase 3 à double insu. Dans l'étude sur les crises généralisées tonico-cloniques primaires, l'agressivité a été signalée à un taux de 1,5 % dans la population adulte, mais n'a pas été signalée chez les adolescents.

Dans les cinq études contrôlées sur les crises partielles et les crises généralisées tonico-cloniques primaires, l'agressivité a été observée plus fréquemment chez les adolescents qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques en concomitance (8,9 %) que chez les adolescents qui en prenaient (3,6 %).

Enfants (de 7 à 11 ans)

Chez les enfants de 7 à 11 ans recevant FYCOMPA à toutes les doses possibles, avec ou sans médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux d'incidence combinés totaux d'effets indésirables de la catégorie agressivité ou hostilité ont été de 27,5 %. Les effets de cette catégorie comprenaient l'irritabilité, l'agressivité, l'agitation, l'hyperactivité psychomotrice, la colère, l'instabilité émotionnelle, les comportements de provocation, le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle, la modification de l'humeur et le trouble oppositionnel avec provocation.

L'agressivité a été observée fréquemment (8,3 %) chez les enfants de 7 à 11 ans, à toutes les doses reçues, comparativement aux adolescents (9,1 %) et aux adultes (1,2 %) recevant des doses de 4 à 12 mg/jour (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, tableau 4**).

Recommandations au prescripteur

Les patients, leur fournisseur de soins et leur famille devraient être avisés que FYCOMPA peut augmenter le risque d'effets psychiatriques. Ils devraient être avisés d'éviter l'alcool. Les patients doivent être suivis pendant le traitement et pendant au moins un mois après la dernière dose de FYCOMPA, en particulier lors de la prise des doses plus élevées, pendant les premières semaines de la thérapie médicamenteuse (période d'ajustement) ou lors des augmentations de la dose. La posologie de FYCOMPA doit être réduite si ces symptômes apparaissent. Interrompez définitivement la prise de FYCOMPA en cas de symptômes ou de comportements psychiatriques persistants sévères ou qui empirent et envoyez le patient passer une évaluation psychiatrique (voir aussi la section **Informations et conseils aux patients** dans **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Diminution importante des concentrations sanguines moyennes de FYCOMPA pour les patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A en concomitance (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne)

La carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne (tous des inducteurs puissants du cytochrome P450) diminuent les concentrations plasmatiques et l'efficacité de FYCOMPA de façon cliniquement significative par rapport aux patients qui ne prennent pas ces médicaments antiépileptiques (voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **ESSAIS CLINIQUES**). Le taux de fréquence des effets indésirables dans les études cliniques était souvent plus élevé en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants, reflétant apparemment les taux sanguins moyens supérieurs de FYCOMPA dans cette condition d'utilisation.

Données insuffisantes sur la posologie efficace maximale pour les patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A en concomitance (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne)

La réduction de l'exposition à FYCOMPA par dose de FYCOMPA donnée, pour les adultes et les adolescents prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants, peut amener le médecin prescripteur à considérer les doses plus élevées de FYCOMPA pour ces patients afin de compenser. Il est important pour le prescripteur d'être conscient que les résultats d'efficacité et d'innocuité des doses supérieures à 12 mg de FYCOMPA par jour sont actuellement inconnus parce qu'ils n'ont pas été étudiés. Les inconnus en ce qui concerne les doses > 12 mg/jour de FYCOMPA sont amplifiés en raison des incertitudes restantes sur le métabolisme de FYCOMPA, y compris le potentiel d'impact sur la PK d'autres médicaments

antiépileptiques de FYCOMPA et le potentiel d'augmentation de la production de métabolites réactifs avec des doses croissantes de FYCOMPA.

Cela signifie que i) les doses supérieures à 12 mg/jour ne peuvent être recommandées pour aucun patient et que ii) les informations sur la plage de dose efficace maximale spécifiquement pour la population des patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont insuffisantes (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions entre FYCOMPA et les autres médicaments antiépileptiques**).

Interactions médicamenteuses : Puissants inducteurs du CYP3A autres que les médicaments antiépileptiques

Les puissants inducteurs du CYP3A autres que les médicaments antiépileptiques (comme la rifampine, le millepertuis et certains antirétroviraux) doivent être évités en raison de leur potentiel de réduction significative des concentrations sanguines de FYCOMPA.

Interactions médicamenteuses : Caractérisation insuffisante du métabolisme de FYCOMPA

FYCOMPA est fortement métabolisé par une oxydation primaire suivie d'une glucuroconjugaison. Le métabolisme oxydatif primaire est médié par le CYP3A. Le métabolisme de FYCOMPA n'a cependant pas été complètement élucidé et les autres voies ne peuvent être exclues. Cette compréhension incomplète accroît l'incertitude autour du profil d'innocuité de FYCOMPA.

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités au moyen d'antiépileptiques pour plusieurs indications.

Tous les patients traités au moyen d'antiépileptiques, sans égard à l'indication, doivent être observés pour l'apparition d'idées et de comportements suicidaires; un traitement approprié doit être envisagé. Il faut indiquer aux patients (et aux soignants de ces patients) de consulter un médecin si des idées ou des comportements suicidaires se manifestent.

Une méta-analyse d'essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés par placebo menée par la FDA dans laquelle des antiépileptiques étaient utilisés pour différentes indications a révélé une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités au moyen de ces médicaments. Le mécanisme de ce risque est inconnu.

Au total, 43 892 patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo ont fait partie de la méta-analyse. Environ 75 % des patients faisant partie de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie; pour la majorité des indications autres que l'épilepsie, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) a été administré en tant que monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo; pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) était administré en tant que traitement d'appoint à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d. que les patients des deux groupes de traitement étaient traités au moyen d'un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires mis en évidence par la méta-

analyse (0,43 % pour les patients qui prenaient le médicament antiépileptique par rapport à 0,24 % pour les patients qui prenaient le placebo) repose largement sur les patients ayant reçu une monothérapie (médicament antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La conception de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, à la fois parce que cette population est minoritaire dans l'étude et parce que la comparaison entre le médicament et le placebo dans cette population est confondue par la présence d'un médicament antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

Potentiel d'abus

Des précautions s'imposent chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie et les signes d'utilisation abusive du pérampanel doivent être surveillés chez ces patients (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Abus et dépendance/responsabilité**).

Système endocrinien et métabolisme

FYCOMPA contient du lactose et ne devrait par conséquent pas être pris par les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes

Des réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (également désignées comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) ont été signalées chez des patients prenant des antiépileptiques, y compris FYCOMPA. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse peut être mortel ou menacer le pronostic vital. Il s'accompagne généralement (mais pas exclusivement) de fièvre, d'éruptions cutanées, de lymphadénopathie ou d'enflure du visage, en association à des effets sur un autre système ou organe, comme une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite pouvant ressembler à une infection virale aiguë. L'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que cette affection s'exprime de maintes façons différentes, d'autres systèmes et organes non mentionnés ici pourraient être touchés. Il importe de noter que les manifestations précoces d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même si l'éruption cutanée n'apparaît pas de façon évidente. Si de tels signes ou symptômes surviennent, le patient doit faire l'objet d'une évaluation immédiate. Si aucune autre cause possible ne peut être établie pour ces signes ou symptômes, il faut mettre fin au traitement par FYCOMPA et envisager d'autres options thérapeutiques (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt de FYCOMPA**).

Neurologique

Retrait des médicaments antiépileptiques

Bien que le pérampanel ait une longue demi-vie, il peut être souhaitable, comme avec tous les médicaments antiépileptiques, d'arrêter progressivement la prise de FYCOMPA pour minimiser le potentiel d'augmentation de la fréquence des crises épileptiques. Cependant, compte tenu de sa longue demi-vie et de la lente diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte, FYCOMPA peut être arrêté brutalement en cas d'absolue nécessité (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose et ajustement posologique recommandés**).

Effets liés à l'hostilité et à l'agressivité, consulter la section : **AVERTISSEMENT ET PRÉCAUTIONS, AVERTISSEMENT : Réactions psychiatriques et comportementales graves, y compris liées à l'agressivité et à l'hostilité**

Étourdissements, troubles de la démarche et de la coordination, chutes

FYCOMPA a causé des augmentations liées à la dose des effets liés à des étourdissements, des troubles de la démarche ou de la coordination et des chutes. En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, le taux d'effets liés à la coordination pour les doses de 8 à 12 mg/jour de FYCOMPA était de 54 % pour FYCOMPA contre 15 % pour le placebo. En présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux étaient de respectivement 47 % et 13 % (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, tableau 5**).

Ces effets indésirables sont majoritairement survenus pendant la période d'ajustement et ont conduit à un arrêt plus fréquemment chez les patients traités avec FYCOMPA que chez les patients traités avec un placebo. Les patients âgés ont un risque accru de ces effets indésirables par rapport aux jeunes adultes et aux adolescents. Un risque accru de chutes pouvant dans certains cas mener à des blessures graves, y compris à des traumatismes crâniens et des fractures osseuses, est survenu chez les patients traités avec FYCOMPA (avec ou sans crises simultanées). Dans les études cliniques contrôlées sur les crises partielles, des chutes ont été signalées chez 5 % et 10 % des patients recevant FYCOMPA à 8 et à 12 mg/jour, respectivement (placebo : 3 %).

Effets liés à la somnolence et à la fatigue

FYCOMPA a causé une augmentation dépendante de la dose des effets liés à la somnolence et à la fatigue (comprenant fatigue, asthénie et léthargie). En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, le taux d'effets liés à la somnolence et à la fatigue pour les doses de 8 à 12 mg/jour de FYCOMPA était de 39 % pour FYCOMPA contre 11 % pour le placebo. En présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux étaient de respectivement 24 % et 13 % (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, tableau 5**).

Ces effets indésirables sont survenus principalement pendant la période d'ajustement et ont plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement chez les patients traités avec FYCOMPA que chez les patients traités avec un placebo. Les patients âgés ont un risque accru de ces effets indésirables par rapport aux jeunes adultes et aux adolescents.

Précautions lors de la conduite et de l'utilisation de machines

FYCOMPA peut provoquer des étourdissements et une somnolence et peut donc altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicule, de ne pas utiliser de machines complexes et de ne pas entreprendre d'autres activités susceptibles d'être dangereuses et qui exigent un éveil mental jusqu'à ce qu'ils soient certains de l'effet de FYCOMPA.

Résultats précliniques concernant le grattage ou le toilettage excessif

Un grattage ou un toilettage excessif a été observé (ou déduits des excoriations et des autres blessures liées au toilettage) chez des rats et des souris adultes ainsi que chez de jeunes rats et chiens. La signification clinique de ces observations est inconnue (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Ophtalmologique

Lors d'études cliniques contrôlées de phase 3, le traitement avec FYCOMPA a été associé à des effets indésirables liés à la vision principalement chez la population des patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et d'une manière apparemment liée à la dose (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, tableaux 1 et 2**). Dans cette population de patients, la diplopie a été signalée à un taux de 5 % dans le groupe recevant 12 mg/jour de FYCOMPA comparativement à un taux de 2 % pour les doses plus faibles et de 1 % dans le groupe placebo. Une vision floue a été signalée à un taux de 5 % dans le groupe recevant 12 mg/jour comparativement à un taux de respectivement 4 % et 0 % dans les groupes 8 et 4 mg/jour et à un taux de 2 % dans le groupe placebo. Sur l'ensemble des patients répartis aléatoirement pour recevoir FYCOMPA, 4 patients (0,4 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés à la vision (chacun d'eux pour une diplopie).

Populations particulières

Femmes aptes à procréer et contraception hormonale

Il a été démontré que l'utilisation de FYCOMPA avec des contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel diminue l'exposition moyenne au lévonorgestrel d'environ 40 %. Par conséquent, utiliser FYCOMPA avec les contraceptifs oraux ou sous la forme d'implants peut rendre ceux-ci moins efficaces; une méthode non hormonale supplémentaire (dispositif intra-utérin [DIU], préservatif masculin) doit être utilisée (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Contraceptifs oraux**).

Femmes enceintes :

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes.

Dans les études animales, le pérampanel a induit une toxicité pour le développement chez les rates et les lapines gravides à des expositions cliniquement pertinentes (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Étant donné que le risque potentiel pour l'humain est inconnu, FYCOMPA ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si le bienfait potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. L'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée si des femmes décident de devenir enceintes pendant le traitement avec FYCOMPA.

Travail et accouchement :

L'effet de FYCOMPA sur le travail et l'accouchement chez les femmes enceintes n'est pas connu.

Registre des grossesses

Les médecins sont avisés de recommander aux patientes enceintes traitées avec FYCOMPA de s'inscrire au Registre des grossesses NAAED (North American Antiepileptic Drug) afin de permettre la collecte d'informations concernant les effets d'une exposition *in utero* à FYCOMPA. Cela peut se faire en composant le numéro sans frais 1 888 233-2334 et doit être fait par les patientes elles-mêmes. Les informations sur le registre se trouvent également sur le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Femmes qui allaitent :

Les études menées chez des rates allaitantes ont mis en évidence l'excrétion de pérampanel ou de ses métabolites dans le lait. On ne sait pas si FYCOMPA est excrété dans le lait humain. En

raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité suite à la prise de FYCOMPA, un choix doit être fait entre arrêter l'allaitement ou arrêter la prise de FYCOMPA en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants (de 7 à 11 ans) :

L'efficacité de FYCOMPA a été évaluée chez des enfants de 7 ans et plus en extrapolant les résultats d'études antérieures ayant porté sur FYCOMPA chez des adultes et des adolescents présentant des crises d'épilepsie partielles, et les données pharmacocinétiques concernant des adultes, des adolescents et des enfants. L'extrapolation visait l'atteinte d'une exposition systémique à FYCOMPA dans cette population de patients similaire à celle que l'on observait chez les adultes recevant les doses recommandées du médicament.

L'innocuité de FYCOMPA chez les patients de 7 à 11 ans a été établie sur la base de données obtenues chez 162 patients au total ayant participé à deux études ouvertes non contrôlées. Parmi ces patients, 117 ont reçu FYCOMPA pendant au moins 6 mois et 30, pendant plus de 12 mois (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants,** et **ESSAIS CLINIQUES, Étude 311**).

L'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 7 ans et son utilisation chez cette population de patients n'est pas indiquée.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Les études cliniques sur FYCOMPA n'ont pas inclus de nombres suffisants de patients âgés de 65 ans et plus (n = 28) pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'effets liés au système nerveux central. Il faut être prudent lors de l'ajustement de la posologie (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Cancérogénèse et mutagenèse

Voir la **PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE, Cancérogénèse et mutagenèse** pour une discussion sur les données animales.

Informations et conseils aux patients

Une fiche d'information des consommateurs doit être fournie lorsque les comprimés et la suspension orale de FYCOMPA sont remis au patient. Les patients recevant FYCOMPA devraient recevoir les instructions suivantes par le médecin :

Les patients qui se voient prescrire la suspension orale doivent être informés d'agiter le flacon pendant au moins 5 secondes avant chaque administration et d'utiliser l'adaptateur et la seringue doseuse fournis pour la prise par voie orale.

Réactions psychiatriques et comportementales graves, y compris l'hostilité et l'agressivité
Informez les patients, les familles et les soignants de la nécessité de surveiller l'émergence d'une colère, d'une agressivité, d'une hostilité, de changements inhabituels de l'humeur, de la

personnalité ou du comportement et d'autres symptômes comportementaux. Demandez aux patients, aux soignants et aux familles de signaler immédiatement les comportements inquiétants au fournisseur de soins de santé.

Idées et comportements suicidaires

Informez les patients, leurs soignants et les familles que les médicaments antiépileptiques, y compris FYCOMPA, peuvent augmenter le risque d'idées et de comportements suicidaires; il faudrait aussi les aviser de la nécessité d'être vigilants en cas d'apparition ou d'aggravation de signes et symptômes de dépression, de tout changement inhabituel de l'humeur ou du comportement ou d'apparition d'idées suicidaires ou encore de pensées ou de comportements autodestructeurs. Demandez aux patients, aux soignants et aux familles de signaler immédiatement les comportements inquiétants au fournisseur de soins de santé.

Étourdissements, perturbation de la démarche, somnolence, fatigue et chutes

Informez les patients que FYCOMPA pourrait causer des étourdissements, une perturbation de la démarche, de la somnolence et de la fatigue. Avisez les patients prenant FYCOMPA qu'il ne faut pas conduire, utiliser de machines complexes ou s'engager dans d'autres activités dangereuses jusqu'à ce qu'ils se soient habitués à de tels effets associés à FYCOMPA. Informez les patients que FYCOMPA peut causer des chutes et des blessures.

Doses oubliées

Informez les patients que s'ils oublient une dose, ils doivent continuer la prise régulière du médicament le lendemain à leur dose quotidienne prescrite. Demandez aux patients de contacter leur médecin si plus d'un jour de prise du médicament est manqué.

Retrait des médicaments antiépileptiques

Informez les patients que l'arrêt brusque de la prise de FYCOMPA peut augmenter la fréquence des crises épileptiques.

Alcool et autres déprimeurs du SNC

Avisez les patients d'éviter la consommation d'alcool avec FYCOMPA, car cette combinaison a sensiblement aggravé l'humeur et fait augmenter la colère dans les études cliniques. Ces effets peuvent également être constatés si FYCOMPA est pris avec d'autres déprimeurs du SNC.

Contraceptifs

Informez les patients que FYCOMPA peut diminuer l'efficacité des contraceptifs contenant du lévonorgestrel.

Registre des grossesses

Recommandez aux patientes enceintes traitées avec FYCOMPA de s'inscrire au Registre des grossesses NAAED afin de permettre la collecte d'informations concernant les effets d'une exposition *in utero* à FYCOMPA. Cela peut se faire en composant le numéro sans frais 1 888 233-2334 et doit être fait par les patientes elles-mêmes. Les informations sur le registre se trouvent également sur le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des adultes et des adolescents présentant des crises d'épilepsie partielles, 1 639 patients ont reçu du pérampanel; 1 174 d'entre eux ont été traités pendant 6 mois et 703 pendant plus de 12 mois.

Dans le cadre de l'étude contrôlée et de la prolongation sans insu chez des patients atteints de crises généralisées tonico-cloniques primaires, 114 patients ont reçu FYCOMPA, dont 68 ont été traités pendant 6 mois et 36 pendant plus de 12 mois.

Les effets indésirables (EI) rapportés chez $\geq 5\%$ des patients traités avec FYCOMPA (pérampanel) lors des études cliniques contrôlées de phase 3 portant sur les crises partielles étaient les étourdissements, la somnolence, la fatigue, l'irritabilité, les nausées, l'ataxie et les chutes. La plupart des effets dans tous les groupes de traitement ont été considérés comme légers ou modérés.

Le profil des événements indésirables au cours de l'étude clinique portant sur les crises généralisées tonico-cloniques primaires a été comparable à celui noté dans le cadre des études sur les crises partielles.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ceux-ci n'indiquent pas nécessairement les taux observés en pratique et il ne faut pas les comparer aux taux obtenus dans les essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements liés aux effets indésirables au médicament provenant des essais cliniques sont utiles pour l'identification des EI liés au médicament et l'obtention de taux approximatifs.

Crises partielles et crises généralisées tonico-cloniques primaires

Adultes :

Les données sur les crises partielles sont également représentatives des effets indésirables observés dans les cas de crises généralisées tonico-cloniques primaires tant chez les adultes que chez les adolescents.

Les tableaux 1 et 2 ensemble fournissent l'incidence des effets indésirables liés au traitement qui se sont produits chez $\geq 2\%$ des patients adultes atteints de crises partielles dans trois études d'appoint contrôlées de phase 3 (n = 780 au total, répartis aléatoirement pour recevoir de 4 à 12 mg/jour de FYCOMPA plus d'autres médicaments antiépileptiques) et dont la fréquence était supérieure à celle du placebo (n = 397). Le tableau 1 présente les effets qui ont eu lieu en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance tandis que le tableau 2 présente les effets qui ont eu lieu en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs (c.-à-d. carbamazépine, oxcarbazépine ou phénytoïne).

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables liés au traitement en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance, lors de trois études d'appoint contrôlées par placebo de phase 3 chez des patients adultes atteints de crises partielles (effets ayant lieu chez $\geq 2\%$ des patients dans le groupe recevant 12 mg de FYCOMPA et numériquement plus fréquents que pour le placebo) (patients ≥ 18 ans)

Classification par système ou organe / Terme privilégié	Placebo n = 170 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 71 %	8 mg n = 156 %	12 mg n = 85 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	1	6	3	5
Troubles oculaires				
Vision floue	1	3	3	4
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	4	4	5	5
Nausées	4	4	8	11
Paresthésie orale	0	0	0	2
Vomissements	3	4	3	6
Infections et infestations				
Pharyngite	1	0	0	4
Infection des voies respiratoires supérieures	2	3	3	5
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures				
Atteinte à la poitrine	0	0	0	2
Contusion	2	0	4	6
Excoriation	1	1	2	2
Chutes	4	1	4	18
Fracture de la main	0	0	1	4
Blessure à la tête	1	0	1	2
Entorse	1	0	1	2
Égratignure	0	0	0	2
Lacération cutanée	1	0	2	6
Enquêtes				
Prise de poids	1	9	3	6
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Arthralgie	2	0	3	5
Douleur au dos	2	1	1	7
Douleurs musculosquelettiques	1	1	1	5
Myalgie	2	0	2	5
Douleur aux extrémités	1	0	4	6
Œdème périphérique	0	1	1	4
Troubles du système nerveux				
Asthénie	1	1	2	2
Ataxie	0	1	6	15
Aphasie	1	0	1	2
Trouble de l'équilibre	1	0	6	5
Convulsions	3	0	2	4
Troubles de la coordination	0	1	1	2
Étourdissements	10	13	31	48
Dysarthrie	0	0	6	7
Fatigue	4	9	13	20
Perturbation de la démarche	2	0	10	4
Hypoesthésie	1	0	0	2
Léthargie	1	0	0	2

Classification par système ou organe / Terme privilégié	Placebo n = 170 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 71 %	8 mg n = 156 %	12 mg n = 85 %
Dégradation de la mémoire	1	0	1	2
Paresthésie	0	0	1	4
Somnolence	7	7	20	21
Troubles psychiatriques				
Agressivité	1	0	1	2
Colère	1	0	0	7
Anxiété	1	3	2	2
État confusionnel	0	0	1	2
Dépression	1	0	1	5
Humeur euphorique	0	0	0	2
Insomnie	7	0	5	9
Irritabilité	5	3	10	15
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	0	0	0	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2	1	1	5
Douleur oropharyngée	1	4	1	4
Rhinorrhée	2	0	1	4
Épistaxis	0	0	1	4

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables liés au traitement en la présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne) lors de trois études d'appoint contrôlées par placebo de phase 3 chez des patients adultes atteints de crises partielles (effets ayant lieu chez ≥ 2 % des patients dans le groupe recevant 12 mg de FYCOMPA et numériquement plus fréquents que pour le placebo) (patients ≥ 18 ans)

Classification par système ou organe / Terme privilégié	Placebo n = 227 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 88 %	8 mg n = 230 %	12 mg n = 150 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	1	2	4	5
Troubles oculaires				
Diplopie	1	2	2	5
Vision floue	2	0	4	5
Troubles gastro-intestinaux				
Douleurs abdominales	2	1	2	3
Nausées	5	1	4	7
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	4	1	4	5
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures				
Chutes	3	2	6	7
Blessure à la tête	2	1	1	3
Investigations				
Hausse de la gamma- glutamyltransférase	< 1	0	1	2
Augmentation du poids	1	1	5	4
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyponatrémie	< 1	0	0	3

Classification par système ou organe / Terme privilégié	Placebo n = 227 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 88 %	8 mg n = 230 %	12 mg n = 150 %
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur au dos	2	2	2	4
Myalgie	2	1	1	3
Troubles du système nerveux				
Asthénie	< 1	0	2	2
Ataxie	0	0	1	5
Trouble de l'équilibre	< 1	0	5	3
Étourdissements	8	21	33	42
Dysarthrie	0	2	1	2
Fatigue	4	8	7	9
Perturbation de la démarche	1	2	1	4
Maux de tête	10	13	10	15
Hypersomnie	0	1	1	3
Hypoesthésie	< 1	0	0	3
Dégradation de la mémoire	1	0	1	2
Paresthésie	1	0	< 1	2
Somnolence	8	11	13	15
Troubles psychiatriques				
Agressivité	0	0	1	2
Anxiété	1	1	4	5
Irritabilité	1	6	4	11
Modification de l'humeur	< 1	0	< 1	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2	0	1	3
Douleur oropharyngée	1	1	1	2
Troubles des tissus cutanés et sous- cutanés				
Éruption cutanée	2	3	4	3

Adolescents :

Le tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables survenant en cours de traitement chez ≥ 2 % des adolescents atteints de crises partielles et de crises généralisées tonico-cloniques primaires au cours des cinq études d'appoint contrôlées de phase 3 (n = 152 patients, au total, affectés au hasard à FYCOMPA à une dose de 4 à 12 mg/jour plus d'autres médicaments antiépileptiques), pour lesquels la fréquence a été plus élevée qu'avec le placebo (n = 66).

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables survenant en cours de traitement lors des études d'appoint contrôlées de phase 3 chez des adolescents (patients de 12 à 17 ans) atteints de crises partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires (effets signalés chez ≥ 2 % des patients du groupe FYCOMPA à 12 mg et numériquement plus fréquents que chez les patients sous placebo).

Classification par système ou organe / Terme privilégié	Placebo n = 66 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 36 %	8 mg n = 82 %	12 mg n = 34 %
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Leucopénie	0	0	0	3
Troubles oculaires				
Métamorphopsie	0	0	0	3
Troubles gastro-intestinaux				
Gêne abdominale	0	0	0	3
Constipation	0	0	1	3
Défécation impérieuse	0	0	0	3
Hématome labial	0	0	0	3
Mal de dents	0	0	4	3
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Asthénie	0	0	4	6
Troubles de la démarche	0	0	1	6
Pyrexie	2	3	6	6
Infections et infestations				
Infection bactérienne	0	0	0	3
Grippe	2	3	2	6
Pharyngite à streptocoques	0	0	0	3
Sinusite	0	0	0	3
Infection des voies respiratoires supérieures	0	8	6	15
Infection des voies urinaires	0	3	0	3
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions				
Morsure d'animal	0	0	0	3
Entorse	0	0	1	3
Blessure à un membre	0	0	2	6
Analyses				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	0	0	0	3
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	0	0	0	3
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	2	8	0	6
Hausse du taux sanguin de triglycérides	0	0	0	3
Prise de poids	2	6	4	6
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	2	0	5	12
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	8	22	20	30
Écoulement de bave	0	0	1	6
Hypersomnie	0	0	2	3
Migraine	0	0	0	3

Classification par système ou organe / Terme privilégié	Placebo n = 66 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 36 %	8 mg n = 82 %	12 mg n = 34 %
Somnolence	6	11	13	30
Trouble de l'élocution	0	0	0	3
Troubles psychiatriques				
Comportement anormal	0	0	1	3
Agressivité	0	3	6	12
Humeur euphorique	0	0	0	3
Insomnie	0	0	4	3
Trouble de la personnalité	0	0	0	3
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	0	0	0	3
Troubles du système reproducteur et du sein				
Hypoménorrhée	0	0	0	3
Masse ovarienne	0	0	0	3
Rupture de l'ovaire	0	0	0	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux productive	0	0	0	3
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés				
Acné	0	0	1	3
Éruption cutanée due à la chaleur	0	3	0	3
Hyperhidrose	0	0	0	3

Les profils d'effets indésirables combinés chez les adolescents des cinq études d'appoint contrôlées de phase 3 ont été similaires en l'absence et en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, pour toutes les doses allant de 4 à 12 mg/jour. La somnolence et l'agressivité ont été plus fréquentes en l'absence qu'en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (somnolence : 18,9 % contre 13,3 %; agressivité : 8,9 % contre 3,6 % respectivement).

Enfants :

L'innocuité de FYCOMPA chez les patients de 7 à 11 ans a été établie sur la base de données obtenues chez 162 patients au total ayant participé à deux études ouvertes non contrôlées. Parmi ces patients, 117 ont reçu FYCOMPA comme traitement d'appoint pendant au moins 6 mois et 30, pendant plus de 12 mois. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé au cours de ces études.

Le tableau 4 dresse la liste des effets indésirables survenus en cours de traitement et observés chez au moins 5 % des patients ayant participé à une étude multicentrique ouverte à groupe unique (étude 311) menée auprès de patients de 7 à 11 ans présentant des crises d'épilepsie partielles n'étant pas maîtrisées de façon satisfaisante (n = 109).

Tableau 4 : Incidence des effets indésirables survenant en cours de traitement lors d'une étude de phase 3 multicentrique, ouverte et non contrôlée (étude 311) menée chez des enfants (de 7 à 11 ans) présentant des crises d'épilepsie partielles (effets signalés chez ≥ 5 % des patients recevant FYCOMPA)

Classification par système ou organe / Terme privilégié	FYCOMPA n = 109 %
Troubles gastro-intestinaux	
Vomissements	10
Troubles généraux et affections au point d'administration	
Fatigue	6
Pyrexie	10
Infections et infestations	
Bronchite	6
Gastro-entérite	6
Grippe	10
Rhinopharyngite	20
Infection des voies respiratoires supérieures	6
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	12
Maux de tête	7
Somnolence	24
Troubles psychiatriques	
Agressivité	8
Agitation	6
Irritabilité	9

Le profil d'effets indésirables chez les enfants a été similaire, que les patients reçoivent ou non des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques de façon concomitante, sauf pour ce qui a trait à la somnolence, à la grippe, à l'irritabilité, à l'agressivité et à la bronchite, qui ont été observés à une fréquence plus élevée en l'absence qu'en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (somnolence : 27,4 % vs 16,7 %; grippe : 11,0 % vs 8,3 %; irritabilité : 12,3 % vs 2,8 %; agressivité : 11,0 % vs 2,8 %; bronchite : 6,8 % vs 2,8 %, respectivement).

Effets indésirables moins communs lors des essais cliniques (< 2 %)

Les effets qui suivent sont des effets indésirables liés au traitement rapportés chez au moins 3 patients traités avec FYCOMPA lors des études de phase 3 regroupées (portant sur les crises partielles et généralisées tonico-cloniques primaires) qui sont aussi numériquement plus élevés que pour le placebo et non décrits dans d'autres tableaux ni d'autres sections.

Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleur à l'oreille, mal des transports, acouphène

Troubles oculaires : larmoiement accru

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, constipation, trouble gastrique, gastrite, reflux gastro-œsophagien, gingivite, mal de dents

Troubles généraux et affections au point d'administration : asthénie, douleurs à la poitrine, sensation d'ébriété, malaise, pyrexie

Troubles hépatobiliaires : lithiase biliaire

Infections et infestations : sinusite aiguë, bronchite, candidose, infection des voies respiratoires inférieures, pharyngite, pharyngite à streptocoques, infection des voies respiratoires, amygdalite

Blessures, intoxications et complications liées aux procédures : surdosage accidentel, blessure à la poitrine, toxicité des médicaments, fracture des os du visage, fracture du pied, fracture de la main, lésion articulaire, lacération, blessure à un membre, blessure aux lèvres, accident de la circulation routière, fracture du poignet

Analyses : hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux sanguin de créatinine phosphokinase, baisse du sodium sanguin, hausse des triglycérides sanguins, allongement du Qt à l'électrocardiogramme, baisse de l'hémoglobine

Troubles du métabolisme et de la nutrition : trouble de l'appétit, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, augmentation de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthrite, spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : écoulement de bave, amnésie, mal de tête post-traumatique, crise partielle simple, trouble de l'élocution, syncope, tremblement

Troubles psychiatriques : comportement anormal, labilité émotionnelle, désorientation, nervosité, sautes d'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, stress

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie

Troubles du système reproducteur et du sein : ménorragie

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : acné, hypoesthésie faciale, prurit, éruption papuleuse

Troubles vasculaires : hypotension

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Dans les études cliniques contrôlées de phase 3 portant sur les crises partielles chez des adultes et des adolescents, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de respectivement 3 %, 8 % et 19 % chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir FYCOMPA aux doses recommandées de 4 mg, 8 mg et 12 mg/jour et de 5 % chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo.

Les trois effets les plus communs ayant mené à un abandon lors des études cliniques contrôlées de phase 3 portant sur les crises partielles étaient les étourdissements, la somnolence et la fatigue. À des doses plus élevées, les effets indésirables ayant les plus fréquemment menés à un arrêt du traitement (≥ 1 % dans les groupes 8 mg ou 12 mg de FYCOMPA et supérieurs au placebo) étaient les étourdissements, la somnolence, les vertiges, l'agressivité, la colère, l'ataxie, la vision trouble, l'irritabilité et la dysarthrie.

Effets indésirables liés au système nerveux central

L'utilisation de FYCOMPA est associée à l'apparition d'effets indésirables qui affectent le système nerveux central (SNC); les plus importants d'entre eux peuvent être classés dans les catégories suivantes :

- 1) effets liés à l'agressivité et à l'hostilité;
- 2) somnolence et fatigue;
- 3) difficultés de coordination, vertiges et chutes.

Tableau 5 : Taux d'incidence total combiné à des doses plus élevées de FYCOMPA (8 à 12 mg) pour chacune des trois catégories d'effets indésirables liés au SNC en l'absence ou en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance dans des études d'appoint de phase 3 contrôlées par placebo chez des patients atteints de crises partielles (patients ≥ 18 ans)

Absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques		
Catégorie d'effets indésirables liés au SNC	Traitement placebo + médicament antiépileptique (N = 187)	Traitement FYCOMPA 8 à 12 mg/jour + médicament antiépileptique (N = 273)
Liés à l'agressivité et à l'hostilité*	8 %	21 %
Chutes, vertiges et difficultés de coordination**	15 %	54 %
Somnolence et fatigue***	11 %	39 %
Présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance		
Catégorie d'effets indésirables liés au SNC	Traitement placebo + médicament antiépileptique (N = 255)	Traitement FYCOMPA 8 à 12 mg/jour + médicament antiépileptique (N = 412)
Liés à l'agressivité et à l'hostilité*	4 %	10 %
Chutes, vertiges et difficultés de coordination**	13 %	47 %
Somnolence et fatigue***	13 %	24 %

* « **Effets indésirables liés à l'agressivité et à l'hostilité** » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : irritabilité, agressivité, colère, saute d'humeur, modification de l'humeur, agitation, trouble du comportement, instabilité émotionnelle, trouble affectif, hostilité, trouble émotionnel, changement de personnalité, trouble psychotique, agressivité, frustration, trouble de contrôle des impulsions, trouble de la personnalité, hostilité, idée de meurtre

** « **Chutes, vertiges et difficultés de coordination** » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : étourdissement, vertige, chute, ataxie, trouble de la démarche, trouble de l'équilibre, sensation d'ébriété, mal des transports, coordination anormale, syndrome cérébelleux (plus diverses blessures ou fractures dues aux chutes comptées sous « chutes »)

*** « **Somnolence et fatigue** » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : somnolence, fatigue, asthénie, hypersomnie, trouble du sommeil, léthargie, sédation

Tableau 6 : Taux d'incidence total combiné à des doses plus élevées de FYCOMPA (8 à 12 mg) pour chacune des trois catégories d'effets indésirables liés au SNC dans cinq études d'appoint de phase 3 contrôlées par placebo chez des patients atteints de crises partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires (patients de 12 à 17 ans)

Catégorie d'effets indésirables liés au SNC	Traitement placebo + médicament antiépileptique (N = 66)	Traitement FYCOMPA 8 à 12 mg/jour + médicament antiépileptique (N = 116)
Chutes, vertiges et difficultés de coordination*	15,2 %	31,9 %
Somnolence et fatigue**	12,1 %	29,3 %
Effets indésirables liés à l'agressivité et à l'hostilité***	7,6 %	18,1 %
Psychoses ou troubles psychotiques****	4,5 %	3,5 %

* « **Chutes, vertiges et difficultés de coordination** » englobe les termes suivants : étourdissement, chute, vertige, ataxie, trouble de la démarche, trouble de l'équilibre, sensation d'ébriété, mal des transports, coordination anormale, syndrome cérébelleux

** « **Somnolence et fatigue** » englobe les termes suivants : somnolence, fatigue, asthénie, hypersomnie, trouble du sommeil, léthargie, sédation

*** « **Effets indésirables liés à l'agressivité ou à l'hostilité** » englobe les termes suivants : agressivité, irritabilité, laceration cutanée, comportement anormal, colère, agitation, paranoïa, trouble de la personnalité, violence physique

**** « **Psychoses ou troubles psychotiques** » englobe les termes suivants : comportement anormal, hallucination, paranoïa, trouble de l'élocution, apathie, hallucination visuelle

Prise de poids

Une prise de poids a été observée avec la prise de FYCOMPA chez les adultes.

Dans les études de phase 3 abordant les crises partielles, les pourcentages d'adultes qui ont pris au moins 7 % et 15 % de leur poids initial parmi les patients traités avec FYCOMPA étaient de respectivement 9 % et 1 % comparativement à 5 % et à 0,2 % des patients prenant le placebo. La fréquence est similaire dans le cadre de l'étude portant sur les crises généralisées tonico-cloniques primaires. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Comparaison entre les sexes et les races

Aucune différence significative n'a été notée entre les sexes dans l'incidence des effets indésirables. Même si le nombre de patients non de race blanche était faible, aucune différence dans l'incidence des effets indésirables par rapport aux patients de race blanche n'a été observée (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés au cours des études cliniques contrôlées, mais ils l'ont été dans le cadre de programmes d'utilisation après approbation chez des patients désignés ou après la commercialisation du produit. Comme ces effets sont déclarés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament :

Hypersensibilité : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Troubles psychiatriques : psychose aiguë, hallucinations, idées délirantes, paranoïa, delirium, état confusionnel, désorientation, trouble de la mémoire

Abus et dépendance/responsabilité

Abus

Le potentiel d'abus chez l'humain des doses orales uniques de FYCOMPA (8 mg, 24 mg et 36 mg) a été comparé à l'alprazolam C-IV (1,5 mg et 3 mg), et à de la kétamine par voie orale C-III (100 mg) dans une étude chez des polyconsommateurs récréatifs. Les doses supra-thérapeutiques de 24 et 36 mg de FYCOMPA ont produit des réponses pour le critère « Euphorie » qui étaient similaires aux doses de 100 mg de kétamine et de 3 mg d'alprazolam. Les réponses aux critères « Appréciation du médicament », « Appréciation globale du médicament » et « Volonté de prendre le médicament à nouveau » pour FYCOMPA étaient statistiquement plus faibles que pour 100 mg de kétamine. Les doses de 24 et 36 mg de FYCOMPA ont en outre produit des réponses significativement plus élevées que 100 mg de kétamine pour le critère « Mauvais effets du médicament ». Pour le critère « Sédation », les doses de 24 et 36 mg de FYCOMPA ont produit des réponses similaires à 3 mg d'alprazolam et supérieures à 100 mg de kétamine.

FYCOMPA à des doses supra-thérapeutiques a, de plus, produit des réponses similaires à 100 mg de kétamine et supérieures aux deux doses d'alprazolam testées sur l'EVA pour les mesures liées à des phénomènes dissociatifs comme « Impression de flotter », « Impression de perte de contact avec la réalité » et « Impression de détachement ». Fait à noter, pour des raisons de somnolence un certain nombre de sujets avaient des données manquantes autour du T_{max} de FYCOMPA. Les données décrites ci-dessus pourraient représenter une sous-estimation des effets de FYCOMPA. La durée des effets des doses plus élevées de FYCOMPA sur la majorité des mesures est beaucoup plus grande que pour les doses de 3 mg d'alprazolam et de 100 mg de kétamine.

Dans cette étude, l'incidence d'euphorie comme un effet indésirable à la suite de l'administration de 8 mg, 24 mg et 36 mg de FYCOMPA a été de respectivement 37 % (14/38), 46 % (17/37) et 46 % (17/37), ce qui était supérieur à 3 mg d'alprazolam (13 %) mais inférieur à 100 mg de kétamine (89 %).

Dépendance physique et psychologique

Le potentiel de production de symptômes de sevrage de FYCOMPA n'a pas été suffisamment évalué. Les données de 92 (6,2 %) patients provenant d'études cliniques à double insu sur les crises partielles et de 182 (14,9 %) patients provenant d'études ouvertes suggèrent que l'arrêt brusque de FYCOMPA n'a produit aucun signe ou symptôme qui soit associé à un syndrome de sevrage indicatif d'une dépendance physique. En raison de la capacité du pérampanel de produire des effets indésirables de type euphorie chez l'humain, la dépendance psychologique ne peut être exclue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions les plus significatives connues avec FYCOMPA sont avec :

- les médicaments antiépileptiques qui sont de puissants inducteurs du CYP3A comme la carbamazépine, la phénytoïne et l'oxcarbazépine;
- l'alcool;
- les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel.

Interactions entre FYCOMPA et les autres médicaments antiépileptiques

Les interactions éventuelles entre FYCOMPA (jusqu'à 12 mg une fois par jour) et d'autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées lors d'études cliniques portant sur les crises partielles ou les crises généralisées tonico-cloniques primaires et dans l'analyse PK des données groupées de 20 études menées chez des sujets en bonne santé, de 2 études de phase 2 et de 6 études de phase 3.

Il a été démontré que les puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A (la carbamazépine, la phénytoïne et l'oxcarbazépine) augmentent la clairance de FYCOMPA et diminuent par conséquent les concentrations plasmatiques de FYCOMPA de 45 à 65 %. La dose initiale et la fréquence d'augmentation de la posologie sont modifiées en conséquence en présence de ces trois médicaments antiépileptiques, mais il y a un manque de données pour appuyer des corrections à la dose à l'extrémité supérieure de la plage posologique. Il convient de tenir compte de cet effet et de prendre les mesures appropriées lors de l'ajout ou du retrait de ces médicaments antiépileptiques au schéma de traitement d'un patient.

Le tableau 7 ci-dessous présente une synthèse des conséquences de ces interactions sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre.

Tableau 7 : Interactions de FYCOMPA avec les médicaments antiépileptiques

Médicament antiépileptique administré en concomitance	Influence du médicament antiépileptique sur la concentration de FYCOMPA	Influence de FYCOMPA sur la concentration du médicament antiépileptique
Carbamazépine	Diminution env. 65 %	Diminution < 10 %
Oxcarbazépine	Diminution env. 50 %	Augmentation de 35 % ¹
Phénytoïne	Diminution de 50 %	Aucune influence
Clobazam	Aucune influence	Diminution < 10 %
Clonazépan	Aucune influence	Aucune influence
Lamotrigine	Aucune influence	Diminution < 10 %
Lévétiracétam	Aucune influence	Aucune influence
Phénobarbital	Diminution env. 20 %	Aucune influence
Topiramate	Diminution de 20 %	Aucune influence
Acide valproïque	Aucune influence	Diminution < 10 %
Zonisamide	Aucune influence	Aucune influence

1) Le métabolite actif monohydroxycarbamazépine n'a pas été évalué.

L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée en son métabolite actif, la monohydroxycarbamazépine, par la réductase cytosolique. L'effet du pérampanel sur les concentrations de monohydroxycarbamazépine n'est pas connu.

Potentiel d'interaction avec les médicaments antiépileptiques qui induisent d'autres enzymes que le CYP3A4/5

Les contributions des enzymes d'importance du CYP autres que le CYP3A4/5 au métabolisme de FYCOMPA n'ont pas été pleinement caractérisées; le potentiel d'interaction indésirable avec FYCOMPA ne peut être exclu pour les autres puissants inducteurs du cytochrome P450 (voir la section **MODE ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Il a été démontré que le felbamate a diminué les concentrations de certains médicaments et pourrait également diminuer les concentrations de FYCOMPA. Aucun effet sur l'ASC du pérampanel n'a été constaté lors d'une analyse pharmacocinétique de population sur des patients présentant des crises partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires dans les études cliniques (40 patients ont reçu du phénobarbital en concomitance et 9 patients ont reçu de la primidone en concomitance); un effet modeste du phénobarbital et de la primidone pouvant causer une diminution des concentrations de pérampanel ne peut cependant pas être exclu.

Effet d'autres puissants inducteurs du cytochrome P450 sur FYCOMPA (y compris la rifampicine et le millepertuis)

Les puissants inducteurs du cytochrome P450 comme la rifampicine, le millepertuis et certains antirétroviraux devraient causer une diminution des concentrations de FYCOMPA et devraient être évités.

Effet des puissants inhibiteurs du cytochrome P450 sur FYCOMPA

La co-administration d'une dose unique de 1 mg de FYCOMPA avec des doses uniques quotidiennes de 400 mg de kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) pendant 8 jours

chez des sujets sains a augmenté l'ASC de FYCOMPA de 20 % et a prolongé la demi-vie de FYCOMPA de 15 % (68 h contre 58 h). L'effet du kétoconazole sur des doses cliniquement efficaces de 4 mg à 12 mg de FYCOMPA n'est pas connu. Des effets plus importants ne peuvent également pas être exclus lorsque FYCOMPA est associé à un inhibiteur du CYP3A ayant une demi-vie plus longue que le kétoconazole ou lorsque la durée du traitement par l'inhibiteur est plus longue. Le potentiel d'augmentation des concentrations de FYCOMPA des inhibiteurs puissants des isoformes du cytochrome P450 autres que le CYP3A4/5 ne peut être exclu étant donné que le métabolisme de FYCOMPA n'a pas encore été complètement caractérisé (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Effet de FYCOMPA sur les substrats du CYP3A comme le midazolam

Chez les sujets sains, FYCOMPA (6 mg une fois par jour pendant 20 jours) a diminué l'ASC du midazolam (dose unique de 4 mg) de 13 %. Une diminution plus importante de l'exposition au midazolam (ou à d'autres substrats du CYP3A sensibles) à des doses plus fortes de FYCOMPA ne peut être exclue.

Contraceptifs oraux

Chez des femmes en bonne santé, l'administration de 12 mg (mais pas de 4 ou de 8 mg/jour) de FYCOMPA pendant 21 jours en concomitance avec un contraceptif oral combiné (dose unique de 30 µg d'éthinylestradiol et de 150 µg de lévonorgestrel) a diminué l'exposition au lévonorgestrel (les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC) d'approximativement 40 %). L'ASC de l'éthinylestradiol n'a pas été modifiée par 12 mg de FYCOMPA tandis que sa C_{max} a été diminuée de 18 %. Par conséquent, utiliser FYCOMPA avec les contraceptifs oraux ou sous la forme d'implants contenant du lévonorgestrel peut rendre ceux-ci moins efficaces; une méthode non hormonale supplémentaire (dispositif intra-utérin [DIU], préservatif masculin) doit être utilisée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Alcool et autres déprimeurs du SNC

Les effets de FYCOMPA sur les activités nécessitant des capacités de réaction et de la vigilance comme la conduite automobile ont été additifs ou synergiques à ceux de l'alcool, comme l'a montré une étude d'interaction pharmacodynamique menée chez des volontaires sains. L'administration répétée de FYCOMPA à raison de 12 mg/jour a augmenté les niveaux de colère, de désorientation et de dépression comme cela a été évalué à l'aide de l'échelle « Profile of Mood State » d'évaluation de l'humeur en 5 points (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Les patients qui prennent FYCOMPA devraient donc être avisés d'éviter la consommation d'alcool (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ces effets peuvent également être observés lorsque FYCOMPA est utilisé en association avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC) (comme les benzodiazépines, les barbituriques, les narcotiques et les antihistaminiques sédatifs).

Lévodopa

Chez des volontaires sains, FYCOMPA (4 mg une fois par jour pendant 19 jours) n'a pas eu d'effet sur la C_{max} ou l'ASC de la lévodopa (dose unique de 100 mg).

Enfants

Des études sur les interactions médicament – médicament ont été menées chez des adultes uniquement.

Aucune différence significative n'a été observée pour aucun des paramètres par rapport aux

adultes dans une analyse pharmacocinétique effectuée auprès d'adolescents âgés ≥ 12 ans et d'enfants âgés de 7 à < 12 ans.

Interactions médicament – aliment

Le pérampanel est presque complètement absorbé après une administration orale. La prise de FYCOMPA avec un repas riche en matières grasses n'a pas modifié le degré d'absorption de façon significative; toutefois, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été de 11 à 22 % inférieure et le T_{max} a été prolongé de 1 à 2 heures par rapport aux valeurs observées après une administration à jeun.

Interactions médicament – plantes médicinales

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été évaluées.

Interactions médicament – analyses de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été observée.

Interactions médicament – habitudes de vie

Les patients doivent être informés de la possibilité d'une somnolence ou d'étourdissements et avisés de ne pas conduire ou utiliser de machinerie lourde jusqu'à ce qu'ils aient acquis suffisamment d'expérience avec FYCOMPA pour juger si la substance affecte leurs capacités mentales ou motrices.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance réduisent considérablement à la fois les taux plasmatiques et l'efficacité de FYCOMPA

La carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne sont toutes des substances qui diminuent les taux moyens sanguins de FYCOMPA d'environ 50 à 70 % et qui diminuent sensiblement l'efficacité de FYCOMPA. Comme il n'existe pas de données provenant d'études cliniques pour des doses de FYCOMPA supérieures à 12 mg/jour, les informations sont insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques afin de corriger cela (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Effets indésirables graves liés à l'agressivité et à l'hostilité

Surveillez étroitement les patients, en particulier pendant la période d'ajustement et lors de la prise de doses plus élevées. La dose de FYCOMPA doit être réduite si des symptômes d'agressivité et d'hostilité apparaissent et la prise doit être interrompue immédiatement si les symptômes sont sévères ou empirent (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Posologie et ajustement posologique recommandés

La dose de FYCOMPA doit toujours être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser l'équilibre entre efficacité et tolérance.

Comprimés

FYCOMPA doit être pris par voie orale une fois par jour avant le coucher. La dose quotidienne maximale recommandée pour FYCOMPA est de 12 mg/jour. L'innocuité de doses supérieures à 12 mg/jour n'a été établie dans aucun groupe d'âge.

Suspension orale

La suspension orale de FYCOMPA à 0,5 mg/ml doit être agitée pendant au moins 5 secondes avant l'utilisation. La suspension orale doit être administrée à l'aide de l'adaptateur et de la seringue doseuse calibrée fournis avec le produit. La cuillère à thé qu'on utilise pour cuisiner n'est pas un instrument de mesure adéquat. L'adaptateur qui se trouve dans la boîte du produit doit être solidement inséré dans le col du flacon avant l'utilisation et doit rester en place pendant toute la période d'utilisation du flacon. La seringue doseuse doit être insérée dans l'adaptateur, et la dose doit être prélevée à partir du flacon inversé. Le capuchon doit être remis en place après chaque utilisation. Le capuchon s'ajuste bien au flacon lorsque l'adaptateur est en place.

Volume (ml) requis de suspension orale

Dose de pérampanel	Volume à administrer
2 mg	4 ml
4 mg	8 ml
6 mg	12 ml
8 mg	16 ml
10 mg	20 ml
12 mg	24 ml

Adultes (≥ 18 ans), adolescents (de 12 à 17 ans) et enfants (de 7 à 11 ans)

Crises partielles ou crises généralisées tonico-cloniques primaires en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (y compris la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou la phénytoïne)

La dose de départ recommandée pour FYCOMPA en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (incluant la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne) est de 4 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose maximale de 12 mg/jour. Les augmentations de dose ne devraient pas avoir lieu plus souvent qu'à un intervalle d'une semaine.

Les études cliniques ont révélé une efficacité moindre chez ces patients à une dose donnée par rapport à ceux qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**). Ceci est le résultat de la baisse des taux sanguins de FYCOMPA (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), ce qui suggère que des doses relativement élevées seraient nécessaires dans cette population de patients pour obtenir une efficacité similaire à celle obtenue chez ceux qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques.

Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA à des doses supérieures à 12 mg/jour n'ont été établies dans aucun groupe d'âge.

Lorsque des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont introduits ou retirés du schéma de traitement d'un patient, celui-ci doit être étroitement surveillé pour contrôler la réponse clinique et la tolérance. Un ajustement posologique peut être nécessaire avec FYCOMPA. (Voir aussi les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Aperçu**, **Interaction médicamenteuse**; **ESSAIS CLINIQUES**.)

En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques

Le traitement avec FYCOMPA doit être instauré avec une dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose maximale de 8 mg/jour. Les augmentations de dose ne devraient pas avoir lieu plus souvent qu'à un intervalle de deux semaines.

Si FYCOMPA est bien toléré à 8 mg/jour sans toutefois produire une réponse clinique satisfaisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour jusqu'à atteindre 12 mg/jour selon la réponse clinique et la tolérance individuelles. La dose quotidienne maximale recommandée est de 12 mg.

Il y avait peu de différence d'efficacité entre 8 et 12 mg/jour (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**, **Crises partielles**) tandis que la proportion de patients présentant des effets indésirables, y compris liés à l'agressivité ou l'hostilité, a augmenté avec une dose croissante (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Enfants (< 7 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 7 ans et son utilisation chez cette population de patients n'est pas indiquée (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques sur FYCOMPA n'ont pas inclus de nombres suffisants de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer l'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA dans la population plus âgée (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**). En raison de la probabilité accrue d'effets indésirables chez les personnes âgées, il est recommandé de procéder aux augmentations posologiques au cours de la période d'ajustement pas plus souvent que toutes les 2 semaines (voir les sections **INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients sous hémodialyse (voir la section **MODE ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Populations particulières**).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Un ajustement de la posologie est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée en tenant compte de l'exposition plus élevée et la plus longue demi-vie du pérampanel. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 4 mg pour les patients présentant une

insuffisance hépatique modérée. La dose initiale doit être de 2 mg par jour avec des augmentations par palier de 2 mg toutes les deux semaines jusqu'à l'atteinte de la dose cible. Les augmentations de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, comme chez tous les patients, doivent reposer sur la réponse et la tolérance cliniques. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Dose oubliée

Une seule dose oubliée : compte tenu de la longue demi-vie du pérampanel, le patient doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel.

En cas d'oubli de plus d'une dose pendant une période continue de moins de cinq demi-vies (trois semaines pour les patients ne prenant pas de médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel et une semaine pour les patients prenant des médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel), il convient d'envisager la reprise du traitement au dernier niveau de dose administré (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il est conseillé de suivre les recommandations pour l'instauration du traitement initial qui sont indiquées ci-dessus si un patient a arrêté le pérampanel pendant une période continue de plus de 5 demi-vies.

Arrêt de FYCOMPA

La dose doit être réduite progressivement lors de l'arrêt de FYCOMPA. Cependant, compte tenu de sa longue demi-vie et de la lente diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte, la prise de FYCOMPA peut être arrêtée brutalement en cas d'absolue nécessité (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes**).

SURDOSAGE

L'expérience clinique concernant les surdoses de FYCOMPA chez l'humain est limitée. La surdose la plus élevée rapportée était intentionnelle et aurait pu aboutir à une dose allant jusqu'à 264 mg. Ce patient a présenté des épisodes d'altération de l'état mental, d'agitation et de comportements agressifs; celui-ci s'est remis sans séquelles. En général, les effets indésirables associés à une surdose étaient semblables aux réactions aux doses thérapeutiques, des étourdissements étant rapportés le plus fréquemment.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour une surdose de FYCOMPA. Un traitement de soutien général pouvant comprendre la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient est indiqué. Les effets provoqués par FYCOMPA peuvent être prolongés en raison de sa longue demi-vie. En raison de la faible clairance rénale, les interventions spéciales comme la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémodiafiltration sont peu susceptibles d'être efficaces.

Veuillez contacter votre centre antipoison régional pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

FYCOMPA semble être un antagoniste sélectif et non compétitif des récepteurs ionotropiques du glutamate de type AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4- isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Le mécanisme précis par lequel FYCOMPA exerce ses effets antiépileptiques chez l'humain n'est pas complètement élucidé (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Pharmacodynamique

Des analyses de pharmacocinétique et de pharmacodynamique (d'efficacité) ont été réalisées à partir des données tirées d'essais cliniques portant respectivement sur les crises partielles (données regroupées de 3 études; n = 1109 patients) et les crises généralisées tonico-cloniques primaires (1 étude; n = 149 patients). Dans les deux cas, l'exposition à FYCOMPA est en corrélation avec la diminution de la fréquence des crises épileptiques.

Performance psychomotrice

Les doses uniques et multiples de 8 mg et de 12 mg ont affecté la performance psychomotrice d'une manière dépendante à la dose dans une étude chez des volontaires sains afin d'évaluer les effets de FYCOMPA sur la performance psychomotrice en utilisant une série standard d'évaluation incluant une simulation de conduite. Les résultats des tests de performance sont revenus au niveau de référence dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'administration de FYCOMPA.

Vigilance et humeur

Les niveaux de vigilance (éveil) ont diminué d'une façon dépendante à la dose chez des volontaires sains ayant reçu de 4 à 12 mg/jour de FYCOMPA. L'humeur ne s'est détériorée qu'après l'administration de 12 mg/jour; les changements de l'humeur étaient minimes et traduisaient une baisse générale de la vigilance.

Interactions avec l'alcool (effets psychomoteurs, vigilance et humeur)

Dans l'étude ci-dessus (voir la section **Performance psychomotrice**), FYCOMPA a constamment nuï à la performance psychomotrice simple après une dose unique de 4 à 12 mg et après 21 jours de doses multiples de 12 mg/jour lorsqu'il est administré à des sujets sains recevant de l'alcool pour obtenir une concentration sanguine de 80 à 100 mg/100 ml. Les effets de FYCOMPA sur les tâches complexes telles que la conduite de véhicules ont été additifs ou synergiques aux effets de l'alcool. Dans une autre étude (voir la section **Vigilance et humeur** ci-dessus), FYCOMPA a amplifié les effets négatifs de l'alcool sur la vigilance, l'état d'éveil, la colère, la confusion et la dépression.

Électrophysiologie cardiaque

Les effets électrocardiographiques de FYCOMPA ont été déterminés lors d'une étude de pharmacologie clinique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo/moxifloxacine chez des sujets sains. FYCOMPA a été administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 12 mg/jour pendant 7 jours. On n'a pas observé d'allongement de

l'intervalle QT cliniquement significatif causé par FYCOMPA à des doses de 6 ou de 12 mg (c.-à-d. que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand QTc ajusté pour le placebo et corrigé pour la valeur de référence était inférieure à 10 ms). L'étude n'a révélé aucun effet du FYCOMPA lié à la dose ou cliniquement important sur la durée QRS.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de FYCOMPA sont similaires chez les sujets sains et les patients atteints de crises (partielles ou généralisées tonico-cloniques primaires). La demi-vie de FYCOMPA est d'environ 105 heures chez les adultes; l'état d'équilibre est atteint en environ 2 à 3 semaines.

Chez les sujets adultes sains, l'augmentation des concentrations plasmatiques de FYCOMPA a été directement proportionnelle à celle des doses administrées dans la plage de doses comprises entre 2 et 12 mg. Une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique de FYCOMPA a été observée dans une analyse pharmacocinétique de population sur des patients présentant des crises d'épilepsie (partielles ou généralisées tonico-cloniques primaires) qui recevaient FYCOMPA à des doses allant jusqu'à 8 ou 12 mg/jour, respectivement, dans des études cliniques contrôlées contre placebo.

Absorption :

FYCOMPA est facilement absorbé après une administration orale sans signe d'un métabolisme hépatique de premier passage important (la biodisponibilité absolue est d'environ 100 %). Le délai médian d'atteinte des concentrations maximales (t_{max}) a été de 0,5 à 2,5 heures dans des conditions de jeûne. La prise des comprimés de FYCOMPA avec un repas riche en matières grasses n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition totale (ASC_{0-72h}) au pérampanel. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été de 11 à 22 % inférieure et le T_{max} a été prolongé de 1 à 2 heures par rapport aux valeurs observées après une administration à jeun.

Une étude visant à comparer le comprimé oral (12 mg) à une suspension orale de 24 ml contenant 0,5 mg/ml de pérampanel a démontré la bioéquivalence des deux préparations dans des conditions de jeûne (voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Études comparatives sur la biodisponibilité**).

Distribution :

Les données provenant des études *in vitro* indiquent que, dans la gamme de concentration de 20 à 2 000 ng/ml, FYCOMPA est lié aux protéines plasmatiques à environ 95 %, essentiellement à l'albumine et à l' α 1-glycoprotéine acide. Le rapport sang/plasma du pérampanel est de 0,88.

Les résultats provenant d'études *in vitro* indiquent que le pérampanel n'est pas un substrat ni un inhibiteur significatif des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1, 2, 3 et 4, des transporteurs de cations organiques (OCT) 1, 2 et 3 et des pompes d'efflux que sont la glycoprotéine P et la protéine BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Métabolisme :

FYCOMPA est fortement métabolisé par une oxydation primaire suivie d'une glucuroconjugaison. Selon des études *in vitro* utilisant des CYP humains recombinants et des

microsomes hépatiques humains, le métabolisme oxydatif primaire semble être médié par le CYP3A4 ou le CYP3A5. Toutefois, dans leur totalité, les données n'indiquent pas de façon concluante que c'est la seule voie importante pour le métabolisme de FYCOMPA : c.-à-d. que les données *in vitro* relatives aux inhibiteurs enzymatiques affectant d'autres enzymes que celles du cytochrome P450, l'impact minimal inattendu du kétoconazole sur les concentrations sanguines de pérampanel et le fait que des médicaments antiépileptiques qui ne réduisent pas substantiellement la concentration de FYCOMPA sont connus pour induire d'autres enzymes du CYP que le CYP3A4/5. En outre, bien que les études sur le profil métabolique indiquent que les principaux métabolites de FYCOMPA ont probablement été identifiés, les incertitudes demeurent quant à la quantification des métabolites individuels dans les excréctions.

Une des conséquences de ces incertitudes est le potentiel d'accroissement de la formation de métabolites réactifs intermédiaires (c.-à-d. M7 et M15) de FYCOMPA; avec les médicaments antiépileptiques, ceux-ci sont associés à des effets indésirables à médiation immunitaire qui incluent des réactions cutanées graves. La longue demi-vie de FYCOMPA peut amplifier le potentiel de mortalité à la suite de réactions cutanées graves (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Après l'administration de pérampanel radiomarqué, le pérampanel inchangé a représenté 74 à 80 % de la radioactivité totale dans la circulation systémique tandis que seules des traces de métabolites du pérampanel ont été observées dans le plasma.

Excrétion :

Après l'administration d'une dose radiomarquée de FYCOMPA à 8 sujets âgés sains, 22 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 48 % dans les selles. La radioactivité récupérée dans l'urine et les selles était essentiellement composée d'un mélange de métabolites oxydés et conjugués. Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données combinées de 19 études de phase 1, le $t_{1/2}$ moyen du pérampanel était de 105 heures. Lorsque le pérampanel a été administré en association avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A, le $t_{1/2}$ moyen a été de 25 heures. La clairance apparente de FYCOMPA chez les sujets sains et les patients était d'environ 12 ml/min.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 12 ans) :

Deux études ouvertes (études 232 et 311) ont été menées afin d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité et la tolérabilité de FYCOMPA administré comme traitement d'appoint chez 135 enfants de 7 à 11 ans présentant divers types de crises d'épilepsie, pour lesquels on disposait de données pharmacocinétiques et parmi lesquels au moins 111 patients présentaient des crises d'épilepsie partielles. Les données pharmacocinétiques tirées des études 311 et 232 ont été analysées dans le cadre d'une étude pharmacocinétique de population afin d'étayer l'extrapolation visant l'atteinte d'une exposition systémique (concentration plasmatique) à FYCOMPA dans cette population de patients similaire à celle qui était observée chez les adultes recevant les doses recommandées (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [de 7 à 11 ans] et EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants**).

Enfants (moins de 7 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA chez les patients pédiatriques de moins de 7 ans n'ont pas été établies et son utilisation chez cette population de patients n'est pas indiquée. Les données provenant d'études de pharmacocinétique de population (études de modélisation) chez des enfants de 4 à 6 ans montrent que l'exposition dans cette population était environ 75 % plus élevée que chez les adultes recevant des doses similaires.

Adolescents (de 12 à 17 ans) :

Un total de 258 patients âgés de 12 à 17 ans ont reçu FYCOMPA en comprimés lors d'essais contrôlés sur les crises partielles ou les crises généralisées tonico-cloniques primaires. Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir de données regroupées portant sur ces patients adolescents (152), la clairance apparente du pérampanel chez les adolescents a été similaire à celle observée chez les adultes (617).

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucun effet significatif de l'âge sur la clairance apparente du pérampanel n'a été constaté dans une analyse pharmacocinétique de population sur $n = 11$ patients ≥ 65 ans présentant des crises partielles et recevant jusqu'à 12 mg/jour de FYCOMPA en comprimés dans le cadre d'études contrôlées par placebo.

Sexe :

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant jusqu'à 12 ou 8 mg/jour de FYCOMPA en comprimés dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo, la clairance du pérampanel chez les femmes a été 18 % plus faible que chez les hommes. Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction du sexe.

Race :

Aucun effet significatif de la race sur la clairance de FYCOMPA n'a été observé dans une analyse pharmacocinétique sur une population de patients qui comprenait 614 patients de race blanche, 108 patients de race asiatique non d'origine chinoise, 97 patients d'origine chinoise et 15 patients de race noire atteints de crises d'épilepsie partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires recevant jusqu'à 12 ou 8 mg/jour de FYCOMPA en comprimés dans le cadre d'études contrôlées par placebo.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques de FYCOMPA en comprimés après l'administration d'une dose unique de 1 mg ont été évalués chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B, respectivement) par rapport à 12 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. L'exposition totale (libre et liée aux protéines) (ASC_{0-inf}) à FYCOMPA était 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et a plus que doublé (2,55 fois) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. L' ASC_{0-inf} du FYCOMPA libre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée était respectivement 1,8 fois et 3,3 fois celle des témoins sains appariés. Le $t_{1/2}$ a été prolongé chez les sujets présentant une insuffisance légère (306 h contre 125 h) et chez les sujets présentant une insuffisance modérée (295 h contre 139 h) par rapport aux volontaires sains appariés. FYCOMPA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Aucune étude particulière n'a été menée afin d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques de FYCOMPA chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée sur les données regroupées provenant de patients atteints de crises partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant jusqu'à 12 ou 8 mg/jour, respectivement, de FYCOMPA en comprimés dans des études cliniques contrôlées par placebo. Selon la définition retenue, l'insuffisance rénale légère correspondait à une clairance de la créatinine < 80 ml/min (n = 59 sur 764 au total). Les résultats ont montré que, en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance, la clairance apparente a été un peu inférieure, de 15,5 %, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 30) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (n = 442) avec une hausse correspondante de 18 % de l'ASC. En revanche, en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance, la clairance apparente de FYCOMPA a été un peu augmentée, de 10,5 %, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 49) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (n = 332) avec une diminution correspondante de 10 % de l'ASC. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère compte tenu des chevauchements importants dans l'exposition entre les sujets normaux et ceux avec une insuffisance rénale légère. Il n'y avait pas assez de patients atteints d'une insuffisance rénale modérée pour justifier une posologie pour cette population. FYCOMPA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous hémodialyse.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Comprimés

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Suspension orale

Conserver à une température de 15 à 30 °C. Ne pas congeler. Utiliser dans les 90 jours suivant la première ouverture du flacon.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés et la suspension orale de FYCOMPA (pérampanel) sont fournis comme suit :

Comprimés

Comprimé de 2 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 2 mg de pérampanel sont orange, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 2 » sur une face et « € 275 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7 comprimés.

Comprimé de 4 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 4 mg de pérampanel sont

rouges, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 4 » sur une face et « € 277 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.

Comprimé de 6 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 6 mg de pérampanel sont roses, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 6 » sur une face et « € 294 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.

Comprimé de 8 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 8 mg de pérampanel sont mauves, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 8 » sur une face et « € 295 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.

Comprimé de 10 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 10 mg de pérampanel sont verts, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 10 » sur une face et « € 296 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.

Comprimé de 12 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 12 mg de pérampanel sont bleus, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 12 » sur une face et « € 297 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.

Les comprimés de FYCOMPA contiennent les ingrédients inactifs suivants : hypromellose 2910, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 8000, povidone, talc, dioxyde de titane et les colorants suivants :

Comprimés de 2 mg : oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique rouge

Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge

Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge

Comprimés de 8 mg : oxyde ferrique noir, oxyde ferrique rouge

Comprimés de 10 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium), oxyde ferrique jaune

Comprimés de 12 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium)

Suspension orale

La suspension orale à 0,5 mg/ml de FYCOMPA (pérampanel) pour l'administration par voie orale est présentée sous forme de liquide opaque blanc à blanc cassé. Elle est offerte dans un flacon en PET (380 ml, 12 oz). La suspension orale de FYCOMPA contient 0,5 mg de pérampanel par millilitre. Les ingrédients inactifs sont les suivants : sorbitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, poloxamère 188, émulsion de siméthicone*, acide citrique anhydre, benzoate de sodium et eau purifiée.

* Émulsion de siméthicone constituée d'eau (purifiée), de polydiméthylsiloxane, de polyéthylène glycol tristéarate de sorbitan, de méthylcellulose, de gel de silice, de stéarate de polyéthylène glycol, d'acide benzoïque, d'acide sorbique et d'acide sulfurique.

La suspension orale de FYCOMPA (pérampanel) est offerte dans un flacon ambré rond en PET (380 ml, 12 oz) muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants. Elle est emballée avec une seringue doseuse graduée de 20 ml pour l'administration par voie orale et un bouchon adaptateur à insérer dans le flacon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

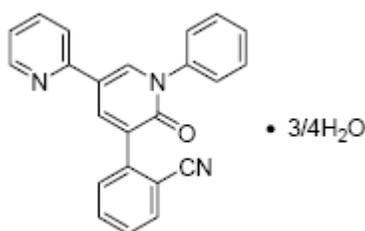
Dénomination commune : pérampanel

Nom chimique : hydrate de benzonitrile 2-(2-oxo-1-phényl-5-pyridine-2-yl-1,2-dihydropyridine-3-yl) (4:3)

Formule moléculaire : $C_{23}H_{15}N_3O \cdot \frac{3}{4} H_2O$

Masse moléculaire : 362,90 (hydraté au 3/4)

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le pérampanel est une poudre blanche à blanc jaunâtre. Le pérampanel est soluble dans le N-méthylpyrrolidone, peu soluble dans l'acétonitrile et l'acétone, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétate d'éthyle, très légèrement soluble dans le 1-octanol et l'éther diéthylique et pratiquement insoluble dans l'heptane et l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Crises partielles

Études 304, 305 et 306

Données démographiques et conceptions des essais

L'efficacité de FYCOMPA pour les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire a été étudiée chez les patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés avec 1 à 3 médicaments antiépileptiques pris en concomitance dans trois études multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (études 304, 305 et 306). Au total, 939 adultes et 98 adolescents (de 12 à 17 ans) ont été traités par FYCOMPA à des doses de 2 à 12 mg/jour. Toutes les études avaient une période de référence initiale de 6 semaines pendant laquelle les patients devaient avoir plus de cinq crises épileptiques afin de pouvoir être répartis aléatoirement. La période de référence a été suivie d'une période de traitement de 19 semaines consistant en une période d'ajustement de 6 semaines et une phase d'entretien de 13 semaines.

Les patients de ces trois études étaient atteints d'épilepsie depuis une durée moyenne d'environ 21 ans et avaient une fréquence médiane de référence des crises épileptiques variant de 9,3 à 14,3 crises par période de 28 jours. Pendant les études, plus de 85 % des patients prenaient de 2 à 3 médicaments antiépileptiques en concomitance avec ou sans stimulation concurrente du nerf vagal et environ 50 % d'entre eux prenaient au moins un médicament antiépileptique connu pour induire le CYP3A, une famille d'enzymes essentielles au métabolisme de FYCOMPA (c.-à-d. la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou la phénytoïne); cela a entraîné une réduction significative de la concentration sérique de FYCOMPA (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions entre FYCOMPA et les autres médicaments antiépileptiques). Les médicaments antiépileptiques pris en concomitance par au moins 10 % des patients dans les groupes placebo et pérampanel totaux étaient les suivants : la carbamazépine (34 %), la lamotrigine (32 %), l'acide valproïque (31 %), le lévétiracétam (30 %), le topiramate (20 %), l'oxcarbazépine (18 %) et le clobazam (11 %).

Chaque étude a évalué un placebo et de multiples posologies de FYCOMPA (voir le tableau 7). Pendant la période d'ajustement dans les 3 études, les patients ont reçu une première dose de 2 mg de FYCOMPA une fois par jour qui a ensuite été augmentée par paliers de 2 mg de façon hebdomadaire jusqu'à l'atteinte de la dose cible finale. Les patients présentant des effets indésirables intolérables avec l'augmentation des doses ont été autorisés à rester dans l'étude à dose réduite.

Le critère d'évaluation principal dans les études 304, 305 et 306 a été le pourcentage de changement de la fréquence des crises partielles par période de 28 jours au cours de la période de traitement par rapport à la période de référence.

Résultats des études

Une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques a été observée à des doses de 4 à 12 mg par jour (voir le tableau 8). La réponse à la dose était évidente entre 4 et 8 mg avec peu de réduction supplémentaire de la fréquence des crises épileptiques à 12 mg par jour. Les résultats des taux de répondeurs à 50 % soutiennent également les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 8 : Résumé – Pourcentage de réduction médian de la fréquence totale des crises épileptiques partielles par 28 jours, entre la période de référence et la fin de la phase de traitement à double insu (critère principal d'évaluation de l'efficacité), et du taux de répondeurs dans la phase d'entretien (critère d'évaluation secondaire). Au cours de ces études, 939 adultes et 98 adolescents au total ont été traités par FYCOMPA.

Étude n = population dans la phase à double insu	Médicament anti-épileptique + Placebo	Médicament antiépileptique + FYCOMPA			
		2 mg/jour	4 mg/jour	8 mg/jour	12 mg/jour
Étude 304					
Fréquence moyenne de référence pour les crises épileptiques	13,7	-	-	14,3	12,0
N	121	-	-	133	133
Pourcentage de réduction médian	21 %	-	-	26 %*	35 %*
Taux de répondeurs 50 % ¹	26 %	-	-	38 %	36 %
Étude 305					
Fréquence moyenne de référence pour les crises épileptiques	11,8	-	-	13,0	13,7
N	136	-	-	129	121
Pourcentage de réduction médian	10 %	-	-	31 %***	18 %*
Taux de répondeurs 50 % ¹	15 %	-	-	33 %**	34 %***
Étude 306					
Fréquence moyenne de référence pour les crises épileptiques	9,3	10,1	10,0	10,9	-
N	184	180	172	169	-
Pourcentage de réduction médian	11 %	14 %	23 %**	31 %***	-
Taux de répondeurs 50 % ¹	18 %	21 %	29 %*	35 %***	-
Études combinées (étude 304, 305 et 306)					
Fréquence moyenne de référence pour les crises épileptiques	11,1	10,1	10,0	12,2	13,0
N	441	180	172	431	254
Pourcentage de réduction médian	13 %	14 %	23 %	29 %	27 %
Taux de répondeurs 50 % ¹	19 %	21 %	29 %	35 %	35 %

– Dose non étudiée

*, **, *** pour $p < 0,05$, $p < 0,01$ et $p < 0,001$ (la valeur p n'est pas présentée pour les études combinées)

¹Taux de répondeurs 50 % = pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 50 % de la fréquence totale des crises épileptiques sur 28 jours entre la période de référence et la phase d'entretien

Le tableau 9 présente une analyse combinant les données des trois études et regroupant les patients en fonction de l'utilisation ou non de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A en concomitance. L'analyse a révélé un effet réduit du traitement en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance.

Tableau 9 : Effet médian du traitement pour les études combinées (Étude 304, 305 et 306) en fonction de la présence ou de l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance (la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne)*

	Pourcentage médian de réduction		Taux de répondeurs**	
	Sans inducteurs	Avec inducteurs	Sans inducteurs	Avec inducteurs
Placebo n = 441	13 %	8 %	17 %	18 %
2 mg/jour n = 180	18 %	8 %	23 %	19 %
4 mg/jour n = 172	21 %	25 %	34 %	24 %
8 mg/jour n = 431	44 %	23 %	47 %	28 %
12 mg/jour n = 254	39 %	18 %	47 %	30 %

* Les patients de l'Amérique latine ont été exclus en raison d'interactions de traitement par zone significative dues à une forte réponse au placebo.

** La proportion de patients avec au moins une diminution de 50 % de la fréquence des crises épileptiques.

Il n'y avait pas de différences significatives dans la maîtrise des crises épileptiques en fonction du sexe.

Étude 335

Cet essai régional d'Asie-Pacifique était une étude multicentrique contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles visant à comparer l'efficacité de FYCOMPA (4, 8 et 12 mg) à celle du placebo, les deux agents étant administrés comme traitement d'appoint chez des patients souffrant de crises d'épilepsie partielles. Les patients ont été répartis au hasard en 4 groupes de traitement (4, 8 ou 12 mg/jour, ou placebo) selon un rapport 1:1:1:1. Au total, 62 adolescents de sexe masculin et féminin (de 12 à 17 ans), de même que 467 adultes (≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de crises partielles, ont été traités par FYCOMPA. Les Asiatiques représentaient la majorité des patients (94 %), suivis des patients de race blanche (5 %). Environ 53 % des patients recevaient un inducteur du CYP3A. Environ 84 % des patients traités par FYCOMPA ont terminé l'étude (placebo : 86 %).

Dans cette étude, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de variation de la fréquence des crises partielles par période de 28 jours pendant la période de traitement par rapport à la période de référence. Le taux de répondeurs (pourcentage de patients dont la fréquence totale des crises par période de 28 jours a été réduite d'au moins 50 % entre la période de référence et la période d'entretien) était l'un des principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Résultats de l'étude 335

Une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises partielles par période de 28 jours a été observée pendant la période de traitement par rapport à la période de référence. Le

taux de répondeurs a été numériquement plus élevé avec FYCOMPA qu'avec le placebo correspondant.

Étude 311

L'efficacité de FYCOMPA dans le traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles chez les patients de 7 à 11 ans a été établie en extrapolant les résultats relatifs à l'efficacité d'une étude de pharmacocinétique de population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Crises généralisées tonico-cloniques primaires

Étude 332

Données démographiques et conceptions des essais

L'efficacité de FYCOMPA comme traitement d'appoint chez des patients ayant des crises généralisées tonico-cloniques primaires a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo (étude 332). Les patients admissibles prenant une dose stable de 1 à 3 médicaments antiépileptiques et ayant subi au moins 3 crises généralisées tonico-cloniques primaires pendant la période de référence de 8 semaines ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir FYCOMPA (n = 81; 68 adultes et 13 adolescents) ou le placebo (n = 81; 72 adultes et 9 adolescents).

La période de référence a été suivie d'une période de traitement de 17 semaines consistant en une période d'ajustement de 4 semaines et une phase d'entretien de 13 semaines.

Les patients étaient atteints d'épilepsie depuis environ 17 ans en moyenne. Environ 30 % des patients ont subi uniquement des crises généralisées tonico-cloniques primaires; les autres patients ont subi un ou plusieurs types de crises en plus des crises tonico-cloniques. Des absences épileptiques ont été rapportées par 50 % des patients, et des crises myocloniques par 40 % des patients. En ce qui concerne le nombre de médicaments antiépileptiques pris en concomitance au départ, la distribution de fréquences était similaire dans les deux groupes de traitement : environ 30 % des patients prenaient seulement un médicament antiépileptique; 50 % en prenaient deux; et 20 % en prenaient trois. Chez 27 patients en tout, ces médicaments comprenaient un antiépileptique inducteur enzymatique (11 % dans le groupe pérampanel, 22,0 % dans le groupe placebo).

La dose administrée aux patients a été ajustée sur une période de 4 semaines jusqu'à une dose maximale de 8 mg par jour ou jusqu'à la plus forte dose tolérée.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été le pourcentage de variation de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques primaires par période de 28 jours au cours de la période de traitement par rapport à la période de référence. Le taux de répondeurs (proportion de patients obtenant une réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises) était l'un des principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité.

Résultats de l'étude 332

Une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques a été observée sous FYCOMPA comparativement au placebo (tableau 10). Les résultats des taux de répondeurs à 50 % soutiennent également les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 10 : Pourcentage médian de réduction de la fréquence totale des crises généralisées tonico-cloniques primaires par période de 28 jours entre la période de référence et la fin de la phase de traitement à double insu (critère principal d'évaluation de l'efficacité) et taux de répondeurs dans la phase d'entretien (critère d'évaluation secondaire) dans l'étude 332. Au cours de cette étude, 68 adultes et 13 adolescents au total ont été traités par FYCOMPA.

	Médicaments antiépileptiques + Placebo N = 81	Médicaments antiépileptiques + FYCOMPA N = 81
Fréquence médiane de référence pour les crises épileptiques	2,5	2,6
Réduction médiane en pourcentage	38 %	76 % ^a
Taux de répondeurs 50 % ^b	40 %	64 %

a) Valeur p par rapport au placebo : < 0,0001.

b) Proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises épileptiques.

Études comparatives sur la biodisponibilité

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée sur la suspension orale FYCOMPA. Cependant, dans le cadre d'une étude ouverte, avec permutation et répartition aléatoire, la biodisponibilité de la suspension orale FYCOMPA à 12 mg (24 ml) a été comparée à celle des comprimés de FYCOMPA à 12 mg. Les produits ont été administrés en une seule dose à des hommes et des femmes adultes en bonne santé. Lorsqu'ils ont été administrés à jeun, le degré d'absorption ($ASC_{0-72\text{ h}}$) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) ont été similaires.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Pérampanel (1 x 12 mg) Selon les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence**	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
$ASC_{0-72\text{ h}}$ (h*ng/ml)	10 200 10 600 (29,5)	10 100 10 400 (23,3)	100,47 %	96,77 – 104,31
C_{max} (ng/ml)	328 348 (39,5)	361 376 (30,6)	90,01 %	84,28 – 96,12
T_{max}^{\S} (h)	2,02 (54,06)	1,46 (64,56)		
$T_{1/2}^{\S}$ (h)	134 (47,3)	122 (41,6)		

*Suspension orale Fycompa, Eisai Limited, Canada

**Comprimé Fycompa, Eisai Limited, Canada

^{\S} Valeur exprimée sous forme de moyenne arithmétique (coefficient de variation en %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les résultats des tests *in vitro* suggèrent que le pérampanel est un antagoniste sélectif et non compétitif des récepteurs ionotropiques du glutamate de type AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central et il est impliqué dans plusieurs troubles neurologiques provoqués par une hyperexcitabilité neuronale. Bien que les données suggèrent que le pérampanel est sélectif pour le récepteur AMPA, celles-ci ne sont pas suffisantes pour écarter toute autre activité pharmacologique.

In vitro, le pérampanel n'est pas entré en compétition avec l'AMPA pour la liaison au niveau du récepteur du glutamate AMPA; la liaison du pérampanel a été déplacée par des antagonistes non compétitifs du récepteur AMPA, ce qui indique que le pérampanel est un antagoniste non compétitif du récepteur AMPA. Le pérampanel a inhibé l'augmentation du calcium intracellulaire induite par les récepteurs AMPA (mais pas celle induite par les récepteurs NMDA) dans des neurones corticaux de rat cultivés. Le pérampanel n'a ni inhibé ni potentialisé le courant induit par le GABA dans les cellules exprimant différents sous-types de récepteurs GABA_A recombinants humains.

Étude pharmacodynamique préclinique

In vivo, le pérampanel a montré une puissante activité anticonvulsivante dans plusieurs modèles animaux de crise épileptique. Le pérampanel a protégé les souris des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques dans un modèle de crise épileptique audiogène et dans le mode crise épileptique par électrochoc maximal avec des valeurs DE₅₀ de respectivement 0,47 mg/kg et 1,6 mg/kg. Le pérampanel a également protégé les souris des crises myocloniques dans le modèle de crise épileptique induite par le pentylènetétrazol avec une valeur DE₅₀ de 0,94 mg/kg. Le pérampanel a significativement allongé la période de latence des crises d'épilepsie dans un modèle de crise d'épilepsie induite par les récepteurs AMPA chez la souris. Dans le modèle d'embrasement de l'amygdale chez le rat, le pérampanel a significativement élevé le seuil post-décharge et a réduit la gravité des crises épileptiques et la durée post-décharge. Dans un modèle d'embrasement cornéen chez la souris, le pérampanel oral a retardé ou supprimé le développement de l'embrasement. Le pérampanel n'a montré aucune activité antiépileptique dans le modèle génétique de crise d'absences chez le rat.

Étude pharmacologique d'innocuité préclinique

Le pérampanel n'a eu aucun effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou les paramètres de l'électrocardiogramme (ECG), y compris les paramètres de l'intervalle QT chez des chiens conscients à des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg. La valeur CI₅₀ estimée pour le blocage par le pérampanel du courant de queue du gène hERG (« human ether-à-go-go related gene ») humain était de 15,8 μ mol/l (5,52 g/ml). La concentration plasmatique maximale de pérampanel en usage clinique a été estimée à environ 2 μ g/ml avec une concentration de médicament libre ajusté pour la liaison aux protéines d'environ 90 ng/ml à partir de données tirées d'études cliniques. La concentration de médicament libre (90 ng/ml) est environ 60 fois plus faible que la valeur CI₅₀ estimée pour l'inhibition du hERG (5,5 μ g/ml).

Dans une étude sur la dépendance physique chez le rat, une faible dose (14,7 mg/kg/jour) et une forte dose (43,5 mg/kg/jour) de pérampanel ont été administrées par mélange alimentaire pendant quatre semaines puis retirées pendant une semaine. Au cours de la période de retrait, les animaux dans les deux groupes traités ont montré des signes modérés de sevrage comme une

hyperactivité à la manipulation, une rigidité musculaire, une diminution de la consommation alimentaire et une perte de poids. Les résultats d'une étude sur l'auto-administration chez le singe suggèrent que le pérampanel a eu un effet de renforcement sans causer de symptômes physiques de sevrage lors de son auto-administration par voie intraveineuse chez le singe rhésus. De cette étude, le potentiel des effets de renforcement du pérampanel a été considéré comme positif mais pas fort. Les résultats suggèrent que le pérampanel peut avoir le potentiel de causer une dépendance, à la fois physique et psychologique.

L'administration orale de pérampanel a induit une incoordination motrice dépendante à la dose dans le test de la tige tournante chez la souris et le rat. Les valeurs de la DE₅₀ étaient de 1,8 mg/kg chez la souris et de 9,14 mg/kg chez le rat.

TOXICOLOGIE

Toxicité à doses répétées

L'administration de la dose maximale tolérée (DMT) à des rats (100 mg/kg/jour chez les mâles et 30 mg/kg/jour chez les femelles) pendant 13 ou 26 semaines et à des singes cynomolgus (8 mg/kg/jour chez les deux sexes) pendant 39 semaines a entraîné de sévères signes cliniques de type pharmacologique concernant le SNC et une diminution du poids corporel terminal. Aucune modification de la pathologie clinique ou de l'histopathologie imputable directement au pérampanel n'a été observée. Les expositions systémiques (C_{max} et ASC) à la DMT étaient approximativement équivalentes ou inférieures aux expositions chez l'humain à la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de 12 mg par jour.

Dans des études de toxicité orale à doses répétées de 4 à 52 semaines, la première constatation chez toutes les espèces était que des effets sur le SNC (y compris des troubles de la démarche, une activité motrice réduite ou une prostration) ont été observés chez toutes les espèces. Ces signes cliniques liés au SNC ont été accompagnés par une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire dans les études allant jusqu'à 13 semaines chez la souris. Des signes cliniques liés au SNC et une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire ont été observés à 30 mg/kg et à 60 mg/kg dans les études de toxicité orale à doses répétées pour un maximum de 26 semaines chez le rat. Les signes cliniques liés au SNC ont été observés à 1 mg/kg et plus dans des études allant jusqu'à 13 semaines chez le chien. Des signes cliniques comme une démarche ataxique, une diminution de l'activité, une position assise et une prostration transitoire ont été observés dans des études sur des singes cynomolgus allant jusqu'à 52 semaines. La mort en raison de sévères signes cliniques indésirables est survenue à la dose la plus élevée (8 mg/kg) dans l'étude de 39 semaines. Les signes cliniques liés au SNC observés de troubles de la démarche, de réduction de l'activité motrice ou de prostration ne sont pas des découvertes inattendues pour un antagoniste du AMPA. Ces signes cliniques liés au dosage étaient principalement liés à la C_{max} et ont en général été observés lorsque la C_{max} a approché environ 1 400 ng/ml (10 à 30 mg/kg) chez la souris, 500 ng/ml (10 à 30 mg/kg) chez le rat, 80 ng/ml (1 mg/kg) chez le chien et 300 ng/ml (1 mg/kg) chez le singe. Il n'y avait pas de toxicité au niveau des organes ou de résultats histopathologiques à toutes les doses chez toutes les espèces.

Des signes cliniques compatibles avec des automutilations et/ou un toilettage/grattage excessif ont été observés chez la souris, le rat et le lapin adulte ainsi que chez le rat et le chien juvénile. Il reste à savoir si l'apparente automutilation est une extension du toilettage excessif ou un effet

comportemental distinct. C'est surtout chez les jeunes animaux que le comportement de toilettage excessif a été observé; il a sinon généralement été déduit des blessures. La mortalité due à des lésions cutanées attribuées au toilettage excessif a été observée à 60 mg/kg et plus dans les études de toxicité à doses répétées chez la souris. Une morbidité ou des décès ont été constatés chez les rats après de sévères signes cliniques qui comprenaient un toilettage excessif et une automutilation chez les mâles ayant reçu 100 mg/kg et plus et chez les femelles ayant reçu 30 mg/kg et plus. Les mêmes signes cliniques ont été observés à des doses de > 3 mg/kg/jour dans l'étude sur la cancérogénicité chez la souris, y compris la perte de membres antérieurs et postérieurs et la perte de doigts. L'« augmentation du toilettage » a été observée chez les rats et les lapins adultes dans les études de reproduction et a été accompagnée d'un « gonflement des membres » chez le rat. Le « grattage excessif » a été observé à toutes les doses dans les études sur le rat et le chien juvénile. Le « toilettage excessif » a été observé dans une étude de phototoxicité de 13 semaines chez des souris glabres. La pertinence clinique de ces données pour les humains est inconnue.

Cancérogénèse et mutagenèse

Le pérampanel a été administré par voie orale à des souris (1, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour) et à des rats (10, 30 ou 100 mg/kg/jour chez les mâles, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour chez les femelles) pour un maximum de 104 semaines. On n'a observé de tumeurs liées au médicament chez aucune des deux espèces. Les expositions plasmatiques (ASC) au pérampanel à la dose la plus élevée qui ait été testée étaient plus faibles que chez les humains recevant la dose de 8 mg/jour.

Le pérampanel a donné un résultat négatif aux tests d'Ames et de lymphome de souris *in vitro* et au test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Études sur le développement et la reproduction

Il n'y avait pas d'effets clairs sur la fertilité chez les rats mâles et femelles recevant du pérampanel (doses orales de 1, 10 ou 30 mg/kg/jour) avant et pendant l'accouplement et de façon continue jusqu'au 6e jour de gestation chez les femelles. Des cycles d'œstrus prolongés et/ou irréguliers ont été observés à toutes les doses, mais particulièrement à la plus forte dose testée. Les expositions plasmatiques (ASC) au pérampanel à toutes les doses étaient plus faibles que chez les humains recevant la dose de 8 mg/jour.

Dans les études animales, le pérampanel a induit une toxicité pour le développement chez les rates et les lapines gravides à des doses cliniquement pertinentes. L'administration orale de pérampanel (1, 3 ou 10 mg/kg/jour) à des rates gravides tout au long de l'organogenèse a entraîné une augmentation des anomalies viscérales (diverticule de l'intestin) à toutes les doses testées. Dans une étude d'établissement de la dose à des doses plus élevées par voie orale (10, 30 ou 60 mg/kg/jour), une létalité embryonnaire et une réduction du poids corporel des fœtus ont été observées avec les doses moyennes et élevées testées. La plus faible dose testée (1 mg/kg/jour) est semblable à une dose humaine de 8 mg/jour en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Après une administration orale de pérampanel (1, 3 ou 10 mg/kg/jour) à des lapines gravides tout au long de l'organogenèse, la létalité embryonnaire a été observée aux doses moyennes et élevées testées; la dose sans effet toxique sur le développement embryo-fœtal chez le lapin (1 mg/kg/jour) est environ 2 fois la dose humaine de 8 mg/jour en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

L'administration orale de pérampanel (1, 3 ou 10 mg/kg/jour) à des rats à travers la durée de la gestation et de la lactation a entraîné des morts fœtales et la mort de nouveau-nés à des doses moyennes et élevées ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle chez les mâles et les femelles à la plus forte dose testée. Aucun effet n'a été observé sur les mesures de la fonction neurocomportementale ou de la fonction reproductive chez les petits. La dose sans effet toxique sur le développement prénatal et postnatal chez le rat (1 mg/kg/jour) est semblable à une dose humaine de 8 mg/jour en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

RÉFÉRENCES

1. Eggert K, Squillacote D, Barone P, Dodel R, Katzenschlager R, Emre M et coll. Safety and efficacy of perampanel in advanced Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2010 15;25(7):896-905.
2. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase 3 study 304. *Neurology.* 2012 Aug 7;79(6):589-96. (Étude 304)
3. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, Laurenza A. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase 3 study 305. *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):117-25. (Étude 305)
4. French J, Krauss G, Wechsler R, Wang X, DiVentura B, Brandt C, Trinkka E, O'Brien TJ, Laurenza A, Patten A, Bibbiani F. Adjunctive Perampanel for the Treatment of Drug-Resistant Primary Generalized Tonic-Clonic (PGTC) Seizures in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Neurology.* 2015;84(14)(Suppl S31.007).
5. Hanada T, Hashizume Y, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, Hatakeyama S et coll. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Jul;52(7):1331-40.
6. Ko D, Ramsay RE. Perampanel: expanding therapeutic options for patients with medically refractory secondary generalized convulsive seizures. *Acta Neurol Scand.* 2013: 127 (Suppl. 197): 36-43.
7. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, et coll. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta neurol Scand.* 2011 août 29.
8. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, Yang H, Squillacote D, Edwards HB, Zhu J, Laurenza A. Randomized phase 3 study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2012 May 1;78(18):1408-15. (Étude 306)
9. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Clement JF, Wang W, Bagul M, Gee M, Zhu J, Squillacote D. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondary generalized seizures: Results from phase III, extension study 307. *Epilepsia.* 2014;55(7):1058-1068. (Étude 307)
10. Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, Laurenza A, Kumar D, Wesnes KA. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia,* 2016;57(2):243-251 (étude 235)
11. Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand.* 2017;00:1-8. <https://doi.org/10.1111/ane.12883> (étude 335)

12. Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand*: 2013; 127 (Suppl. 197): 19-24.
13. Satlin A, Kramer LD, Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol Scand*: 2013; 127 (Suppl. 197): 3-8.
14. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, Squillacote D, Yang H, Zhu J, Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54(8):1481-9.
15. Takenaka O, Ferry J, Saeki K, Laurenza A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of adjunctive perampanel in subjects with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2017;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/ane.12874> (données de l'étude 335)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

FYCOMPA®

Comprimés et suspension orale de pérampanel

Ce feuillet constitue la Partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée lors de l'approbation de la mise en marché de FYCOMPA au Canada et il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce feuillet est un résumé et il ne vous dira pas tout au sujet de FYCOMPA. Communiquez avec votre médecin ou un pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

Gardez tous les médicaments dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Une utilisation accidentelle par un enfant est une urgence médicale et peut entraîner la mort. Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter. Si un enfant ingère accidentellement FYCOMPA, obtenez des soins d'urgence immédiatement.

Veillez lire ceci avant de commencer à prendre des comprimés ou la suspension orale de FYCOMPA. N'oubliez pas que ces informations ne remplacent pas les instructions de votre médecin.

QUELLES SONT LES INFORMATIONS LES PLUS IMPORTANTES QUE JE DEVRAIS SAVOIR AU SUJET DE FYCOMPA?

N'arrêtez pas de prendre FYCOMPA sans parler d'abord à un fournisseur de soins de santé. Arrêter de prendre FYCOMPA subitement peut entraîner des problèmes graves, y compris avoir plus de crises épileptiques plus souvent.

1. FYCOMPA peut causer des problèmes mentaux (psychiatriques), y compris :

- apparition ou aggravation d'un comportement agressif, de l'hostilité, la colère ou l'irritabilité
- être méfiant (croire des choses qui ne sont pas vraies)
- autres changements inhabituels ou extrêmes du comportement ou de l'humeur

Avisez votre fournisseur de soins de santé immédiatement si vous avez de nouveaux problèmes mentaux ou des problèmes mentaux qui s'aggravent pendant que vous prenez FYCOMPA.

2. Comme les autres antiépileptiques, FYCOMPA peut provoquer des pensées ou actions suicidaires chez un très faible nombre de personnes, soit environ 1 personne sur 500.

Appelez un fournisseur de soins de santé immédiatement si

vous avez l'un des symptômes suivants, surtout s'ils sont nouveaux, s'aggravent ou vous inquiètent :

- des pensées de suicide ou de mort
- une tentative de suicide
- une nouvelle dépression ou une aggravation de la dépression
- une nouvelle anxiété ou une aggravation de l'anxiété
- une sensation d'agitation ou d'être sans repos
- des crises de panique
- des troubles du sommeil (insomnie)
- une nouvelle irritabilité ou une aggravation de l'irritabilité
- un comportement agressif, coléreux ou violent
- des actions prises à la suite d'impulsions dangereuses
- un accroissement extrême de l'activité et de la parole
- d'autres changements inhabituels du comportement ou de l'humeur

Les pensées ou les actions suicidaires peuvent être provoquées par des choses autres que les médicaments. Si vous avez des pensées ou des actions suicidaires, votre fournisseur de soins de santé peut rechercher des causes éventuelles.

3. FYCOMPA peut causer des étourdissements, de la somnolence, de la fatigue, de la faiblesse ou une vision double ou trouble.

- Ces symptômes peuvent se produire lorsque vous commencez le traitement et lorsque la dose est augmentée.
- Ne pas conduire ni utiliser de machines lourdes jusqu'à ce que vous sachiez comment FYCOMPA agit sur vous.

4. Risque de chute accru. Prendre FYCOMPA peut augmenter votre risque de chute. Ces chutes peuvent causer de graves blessures. Votre risque de chute peut être plus élevé si vous êtes une personne âgée.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

FYCOMPA est un médicament d'ordonnance utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter :

- les crises d'épilepsie partielles (ne touchant qu'une partie du cerveau) chez les personnes atteintes d'épilepsie âgées de 7 ans et plus;
- les crises généralisées tonico-cloniques primaires (touchant l'ensemble du cerveau dès le début et causant des convulsions ou une fixité du regard) chez les personnes atteintes d'épilepsie âgées de 12 ans et plus.

Vous ne devez prendre FYCOMPA que si vos crises ne sont pas maîtrisées par les traitements habituels.

Mode d'action :

Nous ne connaissons pas la façon exacte dont FYCOMPA contrôle les crises épileptiques.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre FYCOMPA :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au pérampanel ou à l'un des autres ingrédients de FYCOMPA.

Ingrédient médicamenteux :

Pérampanel

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés : hypromellose, monohydrate de lactose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, talc, dioxyde de titane et agents supplémentaires mentionnés ci-après.

- Comprimés de 2 mg : oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique rouge
- Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge
- Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge
- Comprimés de 8 mg : oxyde ferrique noir, oxyde ferrique rouge
- Comprimés de 10 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium), oxyde ferrique jaune
- Comprimés de 12 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium)

Suspension orale : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, cellulose microcristalline, poloxamère 188, eau purifiée, émulsion de siméthicone, benzoate de sodium et sorbitol. Sans colorant.

Formes posologiques :

Comprimés : 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg

Suspension orale : 0,5 mg/ml

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser FYCOMPA, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- souffrez ou avez souffert de dépression, de problèmes d'humeur, d'un comportement ou de pensées suicidaires
- souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux sévères
- avez fait un usage abusif de médicaments d'ordonnance, de drogues illicites ou d'alcool dans le passé
- souffrez d'autres problèmes médicaux
- prenez des contraceptifs oraux, car FYCOMPA réduit l'efficacité de certains types de contraceptifs oraux (voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si FYCOMPA peut nuire à votre enfant à naître. Avisez votre médecin immédiatement si vous tombez enceinte pendant que vous prenez FYCOMPA. Vous et votre fournisseur de soins

de santé déciderez si vous devez prendre FYCOMPA pendant que vous êtes enceinte.

- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si FYCOMPA peut passer dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin de l'allaitement pendant que vous prenez FYCOMPA. Votre fournisseur de soins de santé et vous devez décider si vous allez prendre FYCOMPA ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Enregistrement de la grossesse

Si vous prenez FYCOMPA pendant que vous êtes enceinte, consultez votre médecin au sujet de l'enregistrement sur le Registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques. Vous pouvez vous inscrire à ce registre en composant le 1-888-233-2334. Ce registre a pour but de recueillir des renseignements au sujet de l'innocuité des antiépileptiques durant la grossesse. Les informations sur le registre se trouvent également sur le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>

• **Réactions psychiatriques et comportementales graves**

Vous, votre famille et vos soignants devez être informés que FYCOMPA peut augmenter votre risque de présenter des événements psychiatriques tels que l'apparition de la colère, de l'agression, de l'hostilité, de changements inhabituels de l'humeur, de la personnalité ou du comportement, et d'autres symptômes comportementaux. Vous devez immédiatement signaler de tels symptômes à vos fournisseurs de soins de santé.

• **Pensées et comportement suicidaires**

FYCOMPA peut augmenter le risque de pensées et de comportement suicidaires. Votre soignant et votre famille doivent être attentifs afin de détecter l'apparition ou l'aggravation des symptômes de dépression, des changements inhabituels de l'humeur ou du comportement, ou l'apparition de pensées ou de comportements suicidaires ou de pensées autodestructrices. Demandez à votre famille et votre soignant de signaler immédiatement les comportements inquiétants à votre fournisseur de soins de santé.

Comment détecter les symptômes précoces de réactions psychiatriques et comportementales, et les pensées et actions suicidaires?

- Prêtez attention à tous les changements, surtout les changements soudains de l'humeur, du comportement, des pensées ou des sentiments.
- Gardez toutes les visites de suivi avec votre fournisseur de soins de santé comme prévu.

Appelez votre fournisseur de soins de santé entre les visites, au besoin, surtout si des symptômes vous inquiètent.

• **Effets neurologiques : étourdissements, démarche anormale, somnolence et fatigue**

FYCOMPA peut causer des étourdissements, une démarche anormale (une difficulté à marcher normalement), de la somnolence et de la fatigue. Pendant que vous prenez FYCOMPA, vous ne devez pas conduire, utiliser de la machinerie lourde ni effectuer d'autres activités dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez comment FYCOMPA agit sur vous.

• **Risque de chute accru**

Prendre FYCOMPA peut augmenter votre risque de chute. Ces chutes peuvent causer de graves blessures. Votre risque de chute peut être plus élevé si vous êtes une personne âgée.

• **Réactions allergiques graves**

La prise de FYCOMPA peut avoir des effets sur la peau et d'autres parties du corps comme :

- le foie;
- les reins;
- le cœur;
- les cellules sanguines.

Ces réactions allergiques peuvent mettre la vie en danger et causer la mort.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous observez l'une ou l'autre des réactions suivantes :

- fièvre;
- éruption cutanée sévère, urticaire;
- enflure des ganglions;
- enflure du visage;
- symptômes ressemblant à ceux de la grippe;
- jaunissement de la peau ou des yeux;
- essoufflement;
- enflure des jambes;
- toux sèche;
- douleur ou gêne thoracique;
- diminution de la fréquence à laquelle vous urinez ou de la quantité d'urine que vous produisez, ou urine foncée.

FYCOMPA avec l'alcool

Comme avec certains autres antiépileptiques, faites attention si vous consommez de l'alcool en prenant FYCOMPA.

- Boire de l'alcool en prenant FYCOMPA peut vous rendre moins alerte et nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des outils ou machines.
- Boire de l'alcool en prenant FYCOMPA peut aggraver les sentiments de colère, de confusion ou de tristesse.

Intolérance au lactose

Comprimés : Les comprimés contiennent du lactose. Si votre médecin vous a dit que vous souffrez d'intolérance à certains sucres, communiquez avec lui avant de prendre ce produit médicamenteux.

Suspension orale : La suspension orale ne contient pas de lactose.

Vision

FYCOMPA peut causer une vision double ou trouble. Si vous avez des problèmes avec votre vision pendant que vous prenez FYCOMPA, avisez votre médecin.

vitamines ou les suppléments à base de plantes médicinales. FYCOMPA et d'autres médicaments peuvent interagir entre eux, provoquant des effets secondaires. Avisez plus particulièrement votre médecin si vous prenez :

- de la carbamazépine (TEGRETOL), de l'oxcarbazépine (TRILEPTAL), de la phénytoïne (DILANTIN),
- d'autres médicaments, comme le kétoconazole, le midazolam, la lévodopa, la rifampine ou le millepertuis, car ils peuvent également interagir avec FYCOMPA
- des contraceptifs oraux. FYCOMPA peut interférer avec la capacité de votre contraceptif oral à prévenir une grossesse si votre contraceptif oral contient du lévonorgestrel. Parlez à votre médecin de l'utilisation d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant que vous prenez FYCOMPA et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

Ne buvez pas d'alcool et ne prenez aucun autre médicament qui pourrait causer de la somnolence ou des étourdissements pendant que vous prenez FYCOMPA avant d'avoir consulté votre médecin. La prise de FYCOMPA avec de l'alcool ou des médicaments qui provoquent une somnolence ou des étourdissements peut aggraver votre somnolence ou vos étourdissements.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comprimés :

- Prenez votre dose une fois par jour, au coucher.

Dose habituelle : La dose de départ habituelle est de 2 mg ou 4 mg une fois par jour, selon les autres antiépileptiques que vous prenez. Votre médecin peut augmenter votre dose, selon votre réponse.

Dose maximale : 12 mg par jour

Suspension orale :

Agitez bien le flacon pendant au moins 5 secondes avant l'utilisation.

Utilisez la seringue fournie dans la boîte pour mesurer et prendre votre dose.

Prenez votre médicament :

- une fois par jour, au coucher
- sans nourriture pendant les 2 premières semaines de traitement par la suspension orale ou lorsque vous cessez de prendre les comprimés pour passer au traitement par la suspension orale.

Dose habituelle : La dose de départ habituelle est de 4 ml (2 mg) ou 8 ml (4 mg) une fois par jour, selon les autres antiépileptiques que vous prenez. Votre médecin peut augmenter votre dose, selon votre réponse.

Dose maximale : 24 ml (12 mg) par jour.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance ou en vente libre, les

Volume (en ml) de suspension orale à administrer

Dose	Volume à administrer
2 mg	4 ml
4 mg	8 ml
6 mg	12 ml
8 mg	16 ml
10 mg	20 ml
12 mg	24 ml

Si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux sévères, votre médecin peut vous donner une dose plus faible de FYCOMPA.

Ne prenez pas plus de FYCOMPA que ce que votre médecin a recommandé. Il faudra peut-être quelques semaines pour trouver la dose qui vous convient.

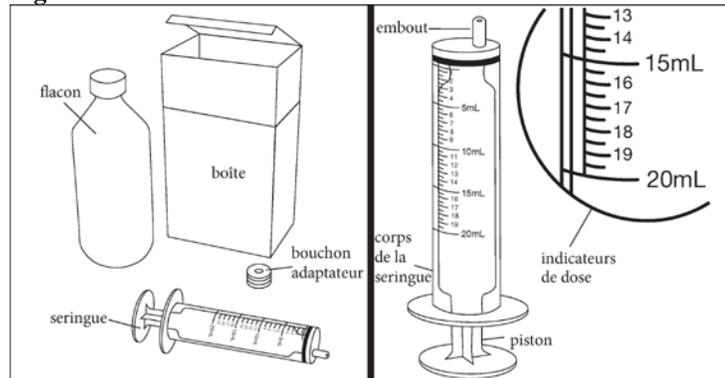
Prenez FYCOMPA aussi longtemps que votre médecin le recommande. N'arrêtez pas de le prendre à moins que votre médecin ne vous indique de le faire. Votre médecin peut réduire votre dose lentement pour éviter le retour ou l'aggravation de vos crises épileptiques.

MODE D'EMPLOI DE LA SUSPENSION ORALE :

Étape 1. Sortez les articles suivants de la boîte (voir la **figure 1**) :

- flacon de suspension orale de FYCOMPA
- bouchon adaptateur
- 1 seringue doseuse est fournie dans l'emballage de la suspension orale de FYCOMPA

Figure 1



Étape 2. Agitez bien le flacon pendant au moins 5 secondes (voir la **figure 2**).

Figure 2



Étape 3. Enlevez le capuchon du flacon. Insérez le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon et appuyez fermement (voir la **figure 3** et la **figure 4**).

Remarque : Une fois que le bouchon adaptateur est en place, il ne peut pas être enlevé.

Figure 3

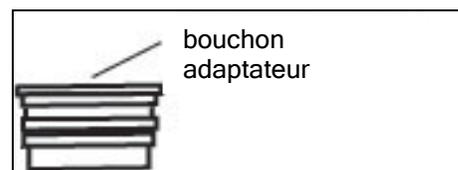
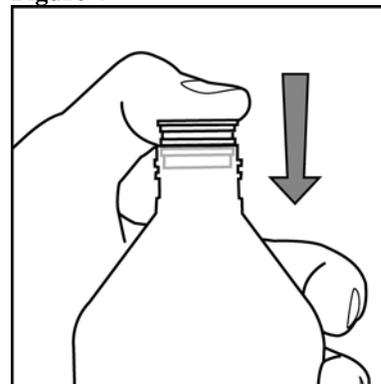


Figure 4



Étape 4. Votre médecin vous aura indiqué la quantité de FYCOMPA que vous devez prendre. La dose sera mesurée en millilitres (ml). **Repérez ce chiffre sur la seringue** (voir la **figure 5**).

Étape 5. Insérez la seringue dans le flacon à la verticale et enfoncez le piston jusqu'en bas (voir la **figure 6**).

Figure 5

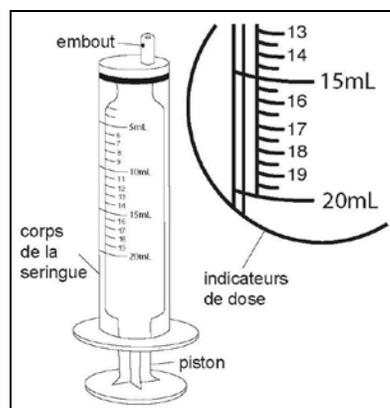
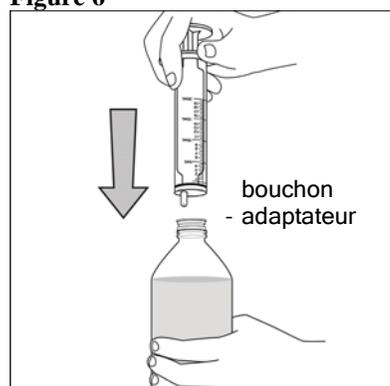


Figure 6



Étape 6. Tout en gardant la seringue en place, prenez le flacon avec l'autre main et retournez-le à l'envers.

- Avec votre main libre, tirez le piston pour aspirer le nombre de millilitres (ml) dont vous avez besoin.
- Si vous voyez des bulles d'air dans la seringue, appuyez à fond sur le piston afin que la solution retourne dans le flacon. Puis, tirez à nouveau le piston pour aspirer le nombre de millilitres (ml) dont vous avez besoin (voir la **figure 7**).
- Pour mesurer la dose exacte, le nombre de millilitres (ml) dont vous avez besoin doit être aligné avec l'extrémité **blanche** du piston, et non la noire (voir la **figure 8**).

Figure 7

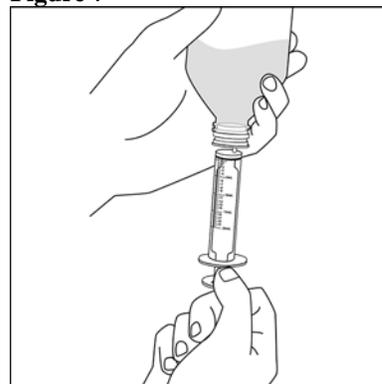
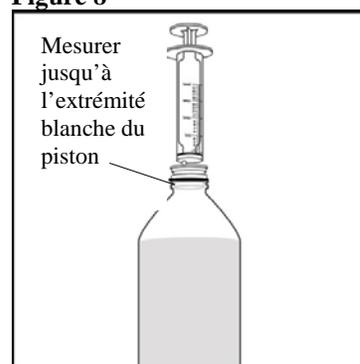


Figure 8



Étape 7. Si la dose est de plus de 20 ml (10 mg), vous pouvez utiliser :

- 1 seringue, dans laquelle vous mesurerez la dose deux fois

Par exemple :

- Si votre dose est de 24 ml (12 mg), vous pouvez mesurer 20 ml (10 mg) dans la seringue et verser le médicament dans votre bouche, puis aspirez les 4 autres ml (2 mg) dans la même seringue.
- Si votre dose est de plus de 20 ml (10 mg), répétez les étapes 4 à 6 pour mesurer le reste de la dose.

Étape 8. Retournez le flacon à l'endroit et sortez la seringue du bouchon adaptateur (voir la **figure 9**).

Étape 9. Versez lentement FYCOMPA directement dans le coin de votre bouche en enfonçant le piston. Si votre dose est de plus de 20 ml (10 mg), vous pouvez mesurer 20 ml (10 mg) dans la seringue et verser le médicament dans votre bouche, puis aspirer le reste de la dose dans la même seringue (voir la **figure 10**).

Figure 9

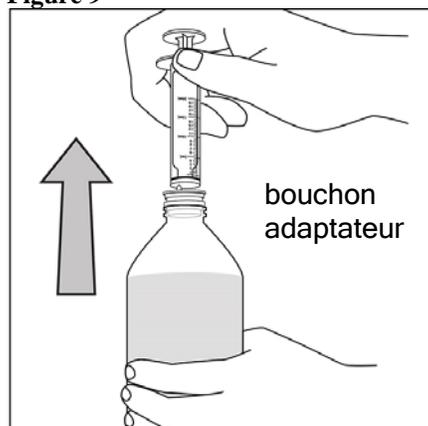


Figure 10



Étape 10. Lorsque vous avez fini de prendre votre dose, refermez le flacon hermétiquement. Le capuchon s'ajustera bien sur le bouchon adaptateur. Conserver le flacon à une température de 15 à 30 °C. Ne pas congeler (voir la **figure 11**).

Étape 11. Rincez la seringue (ou les seringues) avec de l'eau du robinet après chaque utilisation en procédant comme suit :

- Mettez de l'eau dans un verre, jusqu'au bord.
- Tirez le piston et aspirez l'eau du verre dans la seringue.
- Enfoncez le piston pour jeter l'eau de la seringue dans l'évier (voir la **figure 12**).

Figure 11

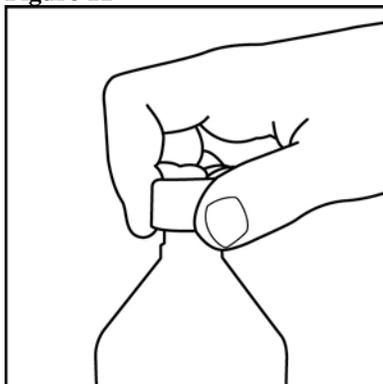
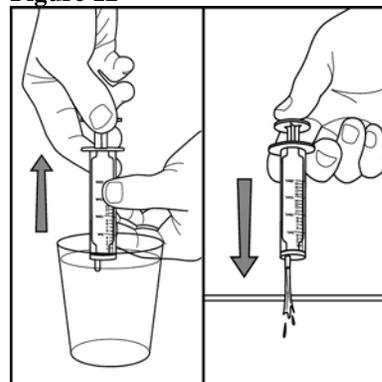


Figure 12



Surdosage :

En cas de surdose, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes. Assurez-vous d'avoir votre flacon de médicament avec vous afin d'avoir les bonnes informations.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé ou la suspension orale, reprenez le médicament le lendemain à la dose quotidienne prescrite. Communiquez avec votre médecin si vous avez oublié de prendre votre médicament pendant plus d'une journée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, FYCOMPA peut causer des effets secondaires, même si ceux-ci ne se manifestent pas chez tout le monde.

Veillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires devient grave ou si vous notez des effets secondaires autres que ceux mentionnés ci-après.

Les effets secondaires de FYCOMPA les plus courants comprennent :

- étourdissements
- somnolence
- fatigue
- irritabilité
- chutes
- problèmes de coordination musculaire
- difficulté à marcher normalement (démarche anormale)
- vertige (sensation de tournoiement)
- gain de poids
- nausées

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Fréquent	Irritabilité	✓		
	Chute	✓		
Peu fréquent	Pensées suicidaires ou autodestructrices		✓	
	Somnolence ou fatigue extrême et/ou difficultés à coordonner les muscles normalement		✓	
	Changement d'humeur inhabituel, agression, hostilité, changement de personnalité, changement de comportement		✓	
	Réactions allergiques (les symptômes comprennent l'enflure des yeux, des lèvres, de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, les démangeaisons, l'éruption cutanée et l'urticaire)			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
INCONNU	Réactions allergiques désignées comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réaction cutanée grave pouvant toucher un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée sévère, urticaire, enflure des ganglions, enflure du visage, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, enflure des jambes, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, diminution de la fréquence à laquelle vous urinez ou de la quantité d'urine que vous produisez, ou urine foncée.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise de FYCOMPA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Comprimés : Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

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

Suspension orale :

- Conserver à une température de 15 à 30 °C.
- Ne pas congeler.
- Utiliser dans les 90 jours suivant la première ouverture du flacon.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Le présent document ainsi que la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé sont disponibles auprès du commanditaire, Eisai Limited, au : 1-877-873-4724.

Ce feuillet a été préparé par Eisai Limited.

FYCOMPA® est une marque déposée appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd.

Dernière révision : 24 février 2020