

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr FYCOMPA<sup>MC</sup>**

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

Norme reconnue

**Agent antiépileptique**

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

Date de préparation :  
3 avril 2013

FYCOMPA<sup>MC</sup> est une marque de commerce appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd.

N° de contrôle : 153747

## Sommaire

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	25
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	31
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	34
TOXICOLOGIE .....	36
RÉFÉRENCES .....	39
<b>PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR .....</b>	<b>40</b>

**PrFYCOMPA<sup>MC</sup>**  
Comprimés de pérampanel

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Autres ingrédients non médicinaux</b>
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)

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

FYCOMPA (pérampanel) est indiqué comme traitement d'appoint dans la gestion des crises partielles chez les patients adultes atteints d'une épilepsie qui n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par un traitement conventionnel.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Il y a peu d'informations sur l'utilisation de FYCOMPA chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

## 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

### **AVERTISSEMENT : Réactions psychiatriques et comportementales graves, y compris liées à l'agressivité et à l'hostilité**

- **Des réactions psychiatriques et comportementales indésirables graves ou mortelles comprenant agressivité, hostilité, irritabilité, colère, idées et menaces de meurtre ont été rapportées chez des patients prenant FYCOMPA.**
- **Ces réactions sont survenues chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques, sans comportements agressifs antérieurs et sans utilisation concomitante de médicaments associés à une hostilité et à une 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 pour le patient est observé pendant la prise de FYCOMPA ou après l'arrêt de celui-ci.**
- **Les patients qui prennent FYCOMPA devraient 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 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 graves ou empirent.**

### **Données d'essais cliniques**

En général, dans les essais sur l'épilepsie de phase 3 contrôlés 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).

**En ce qui concerne les effets liés à une agressivité et à de l'hostilité :** 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 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 3). 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 sérieux, graves 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 essais 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 essais cliniques. La combinaison de l'alcool et de FYCOMPA a considérablement aggravé l'humeur et a augmenté la colère (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Alcool et autres déprimeurs 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.

### **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 graves 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 essais 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 patients 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 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.

## **Neurologique**

### **Retrait des médicaments antiépileptiques**

Bien que le pérampanel a 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 3).

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).

### **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 3).

Les effets liés à la somnolence ou à la fatigue 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).

### **Ophthalmologique**

Lors d'essais cliniques contrôlés 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 signalé 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.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

**Gériatrie (> 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

**Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir la PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE, Cancérogénicité et mutagénicité pour une discussion sur les données animales.

**Informations et conseils aux patients**

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

**Réactions psychiatriques et comportementales graves, y compris hostilité et 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 essais 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 au médicament

Dans l'ensemble des essais contrôlés et non contrôlés menés chez des patients 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.

Les effets indésirables (EI) rapportés chez  $\geq 5\%$  des patients traités avec FYCOMPA (pérampanel) lors des essais cliniques contrôlés de phase 3 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.

### Effets indésirables au 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.*

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 les essais d'appoint contrôlés 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, essais d'appoint contrôlés par placebo de phase 3 (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  $\geq 18$  ans)**

	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

	Placebo n = 170 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 71 %	8 mg n = 156 %	12 mg n = 85 %
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
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

	Placebo n = 170 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 71 %	8 mg n = 156 %	12 mg n = 85 %
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 d'essais d'appoint contrôlés par placebo de phase 3 (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  $\geq 18$  ans)**

	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
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur au dos	2	2	2	4
Myalgie	2	1	1	3

	Placebo n = 227 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 88 %	8 mg n = 230 %	12 mg n = 150 %
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
Altération 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

### **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 combinées, numériquement plus élevés que pour le placebo et non décrits dans d'autres tableaux ou d'autres sections.

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

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

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

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

**Troubles hépatobiliaires** : lithiase biliaire

**Infections et infestations** : sinusite aiguë, bronchite, candidose, infection des voies respiratoires inférieures, herpès labial, infection des voies respiratoires, rhinite, sinusite, 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** : 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, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique

**Troubles du système nerveux** : écoulement de bave, amnésie, mal de tête post-traumatique, syncope, tremblement

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

**Troubles rénaux et urinaires** : pollakiurie

**Troubles du système reproducteur et du sein** : dysménorrhée, ménorragie

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

**Troubles vasculaires** : hypotension

### **Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement**

Dans les essais cliniques contrôlés de phase 3, 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 essais cliniques contrôlés de phase 3 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 ( $\geq 1$  % 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 3 : 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 la présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance dans des essais d'appoint de phase 3 contrôlés par placebo (patients  $\geq 18$  ans)**



<b>Absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques</b>		
Catégorie d'effets indésirables liés au SNC	Traitement FYCOMPA 8 à 12 mg/jour + médicament antiépileptique (N = 273)	Traitement placebo + médicament antiépileptique (N = 187)
Liés à l'agressivité et à l'hostilité*	21 %	8 %
Chutes, vertiges et difficultés de coordination**	54 %	15 %
Somnolence et fatigue***	39 %	11 %
<b>Présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance</b>		
Catégorie d'effets indésirables liés au SNC	Traitement FYCOMPA 8 à 12 mg/jour + médicament antiépileptique (N = 412)	Traitement placebo + médicament antiépileptique (N = 255)
Liés à l'agressivité et à l'hostilité*	10 %	4 %
Chutes, vertiges et difficultés de coordination**	47 %	13 %
Somnolence et fatigue***	24 %	13 %
<p>* « <b>Effets indésirables liés à l'agressivité et à l'hostilité</b> » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : irritabilité, agressivité, colère, sautes d'humeur, modification de l'humeur, agitation, troubles du comportement, instabilité émotionnelle, troubles affectifs, hostilité, troubles affectifs, changement de personnalité, trouble psychotique, agressivité, frustration, trouble de contrôle des impulsions, troubles de la personnalité, hostilité, idées de meurtre</p> <p>** « <b>Chutes, vertiges et difficultés de coordination</b> » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : étourdissements, vertiges, chute, ataxie, troubles de la démarche, troubles de l'équilibre, sensation d'ébriété, mal des transports, coordination anormale, syndrome cérébelleux (plus diverses blessures ou fractures dues aux chutes comptées sous « chutes »)</p> <p>*** « <b>Somnolence et fatigue</b> » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : somnolence, fatigue, asthénie, hypersomnie, troubles du sommeil, léthargie, sédation</p>		

### **Prise de poids**

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

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 respectivement 5 % et 0,2 % des patients prenant le placebo. 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).

## **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'essais cliniques à double insu sur les crises partielles et de 182 (14,9 %) patients provenant d'essais ouverts 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 et dans l'analyse PK sur la population de trois études de phase 3 combinées.

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 par 50 à 70 %. 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 4 ci-dessous présente une synthèse des conséquences de ces interactions sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre.

**Tableau 4 : Interactions de FYCOMPA avec les médicaments antiépileptiques**

<b>Médicament antiépileptique administré en concomitance</b>	<b>Influence du médicament antiépileptique sur la concentration de FYCOMPA</b>	<b>Influence de FYCOMPA sur la concentration du médicament antiépileptique</b>
<b>Carbamazépine</b>	Diminution env. 70 %	Diminution < 10 %
<b>Oxcarbazépine</b>	Diminution env. 50 %	Augmentation de 35 % <sup>1</sup>
<b>Phénytoïne</b>	Diminution env. 50 %	Aucune influence
Clobazam	Aucune influence	Diminution < 10 %
Clonazépam	Aucune influence	Aucune influence
Lamotrigine	Aucune influence	Diminution < 10 %
Lévétiracétam	Aucune influence	Aucune influence
Phénobarbital	Aucune influence	Aucune influence
Topiramate	Diminution de 20 %	Aucune influence
Acide valproïque	Aucune influence	Diminution < 10 %
Zonisamide	Aucune influence	Aucune influence

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

L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée en son métabolite actif, la monohydroxycarbazépine, par la réductase cytosolique. L'effet du pérampanel sur les concentrations de monohydroxycarbazépine 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 dans les essais cliniques (37 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 dépresseurs 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 dépresseurs 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).

### **Interactions médicament – aliment**

Le pérampañel est presque complètement absorbé après une administration orale. L'administration de FYCOMPA avec de la nourriture ne modifie pas le degré d'absorption; l'administration avec la nourriture ralentit cependant l'absorption du médicament, ce qui entraîne une baisse de la  $C_{max}$  et par la suite du  $T_{max}$ .

### **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'essais 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 graves 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.

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. **Les doses supérieures à 12 mg/jour n'ont pas été étudiées chez des patients** (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## Adultes

### **En présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (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 essais 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. **Il n'existe cependant pas de données sur l'efficacité ou l'innocuité à l'appui de doses supérieures à 12 mg/jour de FYCOMPA car celles-ci n'ont pas été étudiées chez des patients.**

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/jour. Chez ces patients, il y avait peu de différence d'efficacité entre 8 et 12 mg/jour (voir la section ESSAIS CLINIQUES) tandis que la proportion de patients présentant des effets indésirables, y compris liés à l'agressivité ou l'hostilité a augmenté (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

### **Patients âgés (≥ 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.

### **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 grave ou chez les patients sous hémodialyse (voir la section MODE ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales).

### **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 grave (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales).

### **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 RÉACTIONS 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.



## **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  $\alpha$ -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).

### **Paramètres pharmacodynamiques**

Une analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique (d'efficacité) a été réalisée à partir des données groupées tirées de trois essais d'efficacité pour les crises d'épilepsie partielles. 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 nuit 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'un essai de pharmacologie clinique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé 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'essai 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. La demi-vie de FYCOMPA est d'environ 105 heures; l'état d'équilibre est atteint en environ 2 à 3 semaines.

Chez les sujets 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 qui recevaient FYCOMPA à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour dans des essais cliniques contrôlés 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 %). Les aliments ne modifient pas l'ampleur de l'absorption (ASC) mais ralentissent la vitesse d'absorption. En cas d'administration avec des aliments, les concentrations plasmatiques

maximales sont diminuées de 30 à 40 % et retardées de 2 à 3 heures par rapport à une administration à jeun.

### **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' $\alpha$  1-glycoprotéine acide. Le rapport sang/plasma du pérampanel se situe entre 0,55 à 0,59.

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 excréments.

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**

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies et son utilisation chez cette population de patients n'est pas indiquée. Un total de  $n = 72$  patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans ont reçu FYCOMPA lors d'essais contrôlés de phase 3 sur les crises partielles. Dans une analyse pharmacocinétique de population de ces patients adolescents, la clairance apparente du pérampanel chez les adolescents (0,79 l/h) était légèrement, mais non significativement, plus élevée que celle des adultes (0,72 l/h).

#### **Gériatrie : ( $\geq 65$ 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  $\geq 65$  ans présentant des crises partielles et recevant jusqu'à 12 mg/jour de FYCOMPA dans le cadre d'essais contrôlés par placebo.

#### **Sexe :**

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles et recevant jusqu'à 12 mg/jour de FYCOMPA dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo, la clairance du pérampanel chez les femmes (0,605 l/h) a été 17 % plus faible que chez les hommes (0,730 l/h).

#### **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 présentant des crises d'épilepsie partielles qui comprenait 576 patients de race blanche, 14 patients de race noire, 97 patients de race asiatique non d'origine chinoise et 62 patients d'origine chinoise recevant jusqu'à 12 mg/jour de FYCOMPA dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo.

#### **Insuffisance hépatique :**

Les paramètres pharmacocinétiques de FYCOMPA 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 grave.

### **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 et recevant jusqu'à 12 mg/jour de FYCOMPA dans des essais cliniques contrôlés par placebo. Les résultats ont montré que la clairance apparente de FYCOMPA a été diminuée de 27 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 à 80 ml/min; n = 54) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min) avec une augmentation correspondante de 37 % 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 grave ni chez les patients sous hémodialyse.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés de FYCOMPA (pérampanel) sont fournis comme suit :

**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 plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7 comprimés.

**Comprimé de 4 mg :** Les comprimés de FYCOMPA contenant 4 mg de pérampanel sont rouges, ronds, biconvexes et gravés avec un « 4 » sur une face et « € 277 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 28 comprimés.

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

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

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

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

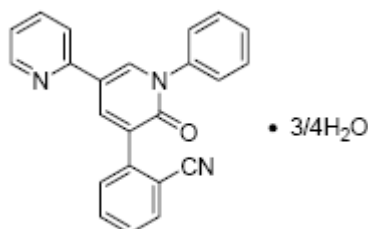
Nom propre : pérampanel

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

### 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 essais multicentriques répartis aléatoirement, à double insu et contrôlés par placebo (études 304, 305 et 306). Le nombre total de patients traités avec FYCOMPA était 1 038. Tous les essais 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 essais 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 essais, 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 sujets 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 5). Pendant la période d'ajustement dans les 3 essais, 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 épileptiques par période de 28 jours au cours de la période de traitement par rapport à la période de référence.

### Résultats de l'étude

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 5). 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 répondeur à 50 % soutiennent également les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité.



**Tableau 5 : Résumé du pourcentage de réduction médian de la fréquence totale des crises épileptiques partielles par 28 jours entre la période de référence et la phase de traitement à double insu (critère principal d'évaluation de l'efficacité) et taux de répondeurs dans la phase d'entretien**

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
<b>Étude 304</b>					
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 % <sup>1</sup>	26 %	-	-	38 %	36 %
<b>Étude 305</b>					
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 % <sup>1</sup>	15 %	-	-	33 %**	34 %***
<b>Étude 306</b>					
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 % <sup>1</sup>	18 %	21 %	29 %*	35 %***	-
<b>Études combinées (étude 304, 305 et 306)</b>					
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 % <sup>1</sup>	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)

<sup>1</sup>Taux de répondeurs 50 % = pourcentage de patients présentant une réduction  $\geq 50$  % de la fréquence totale des crises épileptiques sur 28 jours entre la période de référence et la phase d'entretien

Le tableau 6 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 6 : 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	13 %	8 %	17 %	18 %
2 mg/jour	18 %	8 %	23 %	19 %
4 mg/jour	21 %	25 %	34 %	24 %
8 mg/jour	44 %	23 %	47 %	28 %
12 mg/jour	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 le contrôle des crises épileptiques en fonction du sexe.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

## **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  $\alpha$ -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 cependant 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<sub>A</sub> 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 DE<sub>50</sub> 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 DE<sub>50</sub> 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 CI<sub>50</sub> 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 µmol/l (5,52 g/ml). La concentration plasmatique maximale de pérampanel en usage clinique a été estimée à environ 2 µg/ml avec une concentration de médicament libre ajusté pour la liaison aux protéines d'environ 90 ng/ml à partir de données tirées d'essais cliniques. La concentration de médicament libre (90 ng/ml) est environ 60 fois plus faible que la valeur CI<sub>50</sub> estimée pour l'inhibition du hERG (5,5 µg/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 DE<sub>50</sub> 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 graves signes cliniques de type pharmacologiques 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 graves 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 graves 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.

### **Cancérogenèse 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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 nouveaux 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/m<sup>2</sup>).

## 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.
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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Squillacote D, Yang H, Gee M, Zhu J, Laurenza A. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase 3, extension study 307. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):126-134.
9. Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand*: 2013: 127 (Suppl. 197): 19-24.
10. Satlin A, Kramer LD, Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol Scand*: 2013: 127 (Suppl. 197): 3-8.

**PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR**

**FYCOMPA<sup>MC</sup>**

**Comprimés 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 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 une 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 pour traiter les crises épileptiques partielles lorsqu'il est pris avec d'autres antiépileptiques chez les adultes âgés de 18 ans ou plus.

**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 médicinal :**

Pérampanel



### **Ingrédients non médicinaux :**

Les comprimés de FYCOMPA contiennent les ingrédients inactifs suivants : de l'hypromellose, du monohydrate de lactose, de l'hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, du polyéthylène glycol, de la povidone, du talc, du dioxyde de titane et les 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 : carmin d'indigo, oxyde ferrique jaune

Comprimés de 12 mg : carmin d'indigo

### **Formes posologiques :**

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

## **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
- 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 doivent 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 comportement 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 des machines lourdes 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.

### **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**

FYCOMPA contient 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.

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

### Posologie 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 par paliers de 2 mg jusqu'à une dose de 4 à 12 mg une fois par jour, suivant votre réponse. La dose quotidienne maximale recommandée est de 12 mg.

FYCOMPA doit être pris une fois par jour avant le coucher, avec ou sans nourriture.

Si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux, votre médecin peut vous donner une dose réduite 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 de FYCOMPA qui vous convient.

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

### Surdosage :

### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, 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
- nausée

Pour de plus amples renseignements, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Informez votre médecin de tout effet secondaire qui vous dérange ou ne disparaît pas.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien.		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Irritabilité	✓		
	Chute	✓		
	Pensées suicidaires ou autodestructrices		✓	
Peu fréquent	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)			✓

*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**

Conservez les comprimés de FYCOMPA à température ambiante, de 15 à 30 °C.

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

**SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - Par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - Par la poste à l'adresse suivante :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge d'effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne aucun conseil médical.*

**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<sup>MC</sup> est une marque de commerce appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd.

Dernière révision : 3 avril 2013