

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**FYCOMPA**[®]

Comprimés de pérampantel

Comprimés, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg, voie orale

Norme reconnue

Agent antiépileptique

ATC Code: N03AX22

Eisai Limited
6925 Century Avenue, Suite 701
Mississauga, Ontario
L5N 7K2
Eisai.ca

Date d'approbation initiale :
4 avril 2013

Date de révision :
16 novembre 2023

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

Numéro de contrôle de la présentation : 275884

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

11/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20

8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	20
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	27
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	31
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	32
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	32
9.3	Interactions médicament-comportement.....	32
9.4	Interactions médicament-médicament.....	32
9.5	Interactions médicament-aliment.....	35
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	35
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	36
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	40
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		40
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	40
14	ESSAIS CLINIQUES.....	41
14.1	Essais cliniques par indication, plan d'étude et caractéristiques démographiques de l'étude.....	41
15	MICROBIOLOGIE.....	46
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	46
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés de FYCOMPA (pérampanel) sont indiqués :

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

1.1 Enfants

Enfants (< 7 ans) :D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA chez les enfants de moins de 7 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7.1.3 [Enfants](#) et 10.3 Pharmacocinétique, [Populations et états pathologiques particuliers](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il y a peu d'informations sur l'utilisation de FYCOMPA chez les patients âgés de 65 ans et plus. Aucun ajustement posologique fondé sur l'âge n'est nécessaire. En général, la dose initiale pour un patient âgé doit être la plus faible de la gamme posologique, étant donné la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie dans la population gériatrique (voir 7.1.4 [Personnes âgées](#) ; 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Personnes âgées](#) et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

FYCOMPA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section (voir 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions indésirables psychiatriques et comportementales graves ou menaçant le pronostic vital, y compris agressivité, hostilité, irritabilité, colère, idées et menaces de meurtre, ont été rapportées chez des adultes et des enfants 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 de l'hostilité et à de l'agressivité.
- Conseillez aux patients et aux soignants de consulter un professionnel de la santé immédiatement si l'une de ces réactions ou l'un de ces changements de l'humeur, du comportement ou de la personnalité qui ne sont pas typiques du patient est observé pendant la prise de FYCOMPA ou après l'arrêt de celui-ci (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Psychiatrique](#) et [Renseignements sur les conseils à donner aux patients](#)).
- Les patients qui prennent FYCOMPA doivent être avisés d'éviter la consommation d'alcool, car cela peut exacerber ces effets (voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Surveillez étroitement les patients, en particulier pendant la période d'ajustement posologique et lors de la prise de doses plus élevées.
- La dose de FYCOMPA doit être réduite si ces symptômes apparaissent et la prise doit être interrompue immédiatement si les symptômes sont graves ou empirent (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Arrêt de FYCOMPA](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ***Les médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance réduisent considérablement à la fois les taux plasmatiques et l'efficacité de FYCOMPA*** : La carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne sont toutes des substances qui diminuent les taux moyens sanguins de FYCOMPA d'environ 50 à 70 % et qui diminuent sensiblement l'efficacité de FYCOMPA. Comme il n'existe pas de données provenant d'études cliniques pour des doses de FYCOMPA supérieures à 12 mg/jour, les informations sont insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques afin de corriger cela (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#); 9.4 [Interactions médicament-médicament](#) et 14.1 [Essais cliniques par indication](#)).

- **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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Psychiatrique](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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.

La dose quotidienne maximale recommandée pour FYCOMPA est de 12 mg/jour. **L'innocuité de doses supérieures à 12 mg/jour dans tout groupe d'âge n'a pas été établie.**

- **Adultes (≥ 18 ans), adolescents (de 12 à 17 ans) et enfants (de 7 à 11 ans); crises partielles ou crises généralisées tonico-cloniques primaires en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (y compris la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou la phénytoïne)** : La dose de départ recommandée pour FYCOMPA en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (incluant la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne) est de 4 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose maximale de 12 mg/jour. Les augmentations de dose ne devraient pas avoir lieu plus souvent qu'à un intervalle d'une semaine.

Les études cliniques ont révélé une efficacité moindre chez ces patients à une dose donnée par rapport à ceux qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (voir 14.1 [Essais cliniques par indication](#)). Ceci est le résultat de la baisse des taux sanguins de FYCOMPA (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)), ce qui suggère que des doses relativement élevées seraient nécessaires dans cette population de patients pour obtenir une efficacité similaire à celle obtenue chez ceux qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. **Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de doses de FYCOMPA supérieures à 12 mg/jour n'ont été établies dans aucun groupe d'âge.**

Lorsque des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont introduits ou retirés du schéma de traitement d'un patient, celui-ci doit être étroitement surveillé pour contrôler la réponse clinique et la tolérance. Un ajustement posologique peut être nécessaire avec FYCOMPA. (voir 9.4 [Interactions médicament-médicament](#) et 14.1 [Essais cliniques par indication](#)).

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

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

Il y avait peu de différence d'efficacité entre 8 et 12 mg/jour (voir 14.1 Essais cliniques par indication, [Crises partielles](#)) tandis que la proportion de patients présentant des effets indésirables, y compris liés à l'agressivité ou l'hostilité, a augmenté avec une dose croissante (voir 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

- **Enfants (< 7 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 7 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour ce groupe d'âge (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Enfants](#)).
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les études cliniques sur FYCOMPA n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer l'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA dans la population plus âgée (voir 14.1 [Essais cliniques par indication](#)). En raison de la probabilité accrue d'effets indésirables chez les personnes âgées, il est recommandé de procéder aux augmentations posologiques au cours de la période d'ajustement pas plus souvent que toutes les 2 semaines (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **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 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Insuffisance rénale](#)).
- **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 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Insuffisance hépatique](#)).
- **Arrêt de FYCOMPA :** La dose doit être réduite progressivement lors de l'arrêt de FYCOMPA. Cependant, compte tenu de sa longue demi-vie et de la lente diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte, la prise de FYCOMPA peut être arrêtée brutalement en cas d'absolue nécessité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#)).

4.4 Administration

FYCOMPA doit être pris par voie orale une fois par jour avant le coucher.

4.5 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 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

5 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'hémo perfusion sont peu susceptibles d'être efficaces.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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 « E 275 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et

dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7 comprimés.

- Comprimé de 4 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 4 mg de pérampanel sont rouges, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 4 » sur une face et « E 277 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.
- Comprimé de 6 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 6 mg de pérampanel sont roses, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 6 » sur une face et « E 294 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.
- Comprimé de 8 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 8 mg de pérampanel sont mauves, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 8 » sur une face et « E 295 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.
- Comprimé de 10 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 10 mg de pérampanel sont verts, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 10 » sur une face et « E 296 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.
- Comprimé de 12 mg : Les comprimés de FYCOMPA contenant 12 mg de pérampanel sont bleus, ronds, biconvexes, pelliculés et gravés avec un « 12 » sur une face et « E 297 » sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 et 90 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 7, 28, 84 et 98 comprimés.

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

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

Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge

Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge

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

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

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

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg	<p>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 :</p> <p>Comprimés de 2 mg : oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique rouge</p> <p>Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge</p> <p>Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge</p> <p>Comprimés de 8 mg : oxyde ferrique noir, oxyde ferrique rouge</p> <p>Comprimés de 10 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium), oxyde ferrique jaune</p> <p>Comprimés de 12 mg : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium)</p>

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3

Généralités

Hypersensibilité Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes : Des réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (également désignées comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) ont été signalées chez des patients prenant des antiépileptiques, y compris FYCOMPA. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse peut être mortel ou menacer le pronostic vital. Il s'accompagne généralement (mais pas exclusivement) de fièvre, d'éruptions cutanées, de lymphadénopathie ou d'enflure du visage, en association à des effets sur un autre système ou organe, comme une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite pouvant ressembler à une infection virale aiguë. L'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que cette affection s'exprime de maintes façons différentes, d'autres systèmes et organes non mentionnés ici pourraient être touchés. Il importe de noter que les manifestations précoces d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même si l'éruption cutanée n'apparaît pas de façon évidente. Si de tels signes ou symptômes surviennent, le

patient doit faire l'objet d'une évaluation immédiate. Si aucune autre cause possible ne peut être établie pour ces signes ou symptômes, il faut mettre fin au traitement par FYCOMPA et envisager d'autres options thérapeutiques (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Arrêt de FYCOMPA](#)).

Diminution importante des concentrations plasmatiques 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 9.4 [Interactions médicament-médicament](#) et 14.1 [Essais cliniques par indication](#)). Le taux de fréquence des effets indésirables dans les études cliniques était souvent plus élevé en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants, reflétant apparemment les taux sanguins moyens supérieurs de FYCOMPA dans cette condition d'utilisation.

Données insuffisantes sur la posologie efficace maximale pour les patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A en concomitance (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne) : La réduction de l'exposition à FYCOMPA par dose de FYCOMPA donnée, pour les adultes et les adolescents prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants, peut amener le médecin prescripteur à considérer les doses plus élevées de FYCOMPA pour ces patients afin de compenser. Il est important pour le prescripteur d'être conscient que les résultats d'efficacité et d'innocuité des doses supérieures à 12 mg de FYCOMPA par jour sont actuellement inconnus parce qu'ils n'ont pas été étudiés. Les inconnus en ce qui concerne les doses > 12 mg/jour de FYCOMPA sont amplifiés en raison des incertitudes restantes sur le métabolisme de FYCOMPA, y compris le potentiel d'impact sur la PK d'autres médicaments antiépileptiques de FYCOMPA et le potentiel d'augmentation de la production de métabolites réactifs avec des doses croissantes de FYCOMPA.

Cela signifie que i) les doses supérieures à 12 mg/jour ne peuvent être recommandées pour aucun patient et que ii) les informations sur la plage de dose efficace maximale spécifiquement pour la population des patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont insuffisantes (voir I 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); 9.4 [Interactions médicament-médicament](#), [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) pourraient entraîner une réduction significative des concentrations sanguines de FYCOMPA (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Cancérogène et mutagène

voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Cancérogénicité](#) pour une discussion sur les données animales.

Dépendance/tolérance

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 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques, [Abus et dépendance/responsabilité](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

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.

Endocrinien/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 ait une longue demi-vie, il peut être souhaitable, comme avec tous les médicaments antiépileptiques, d'arrêter progressivement la prise de FYCOMPA pour minimiser le potentiel d'augmentation de la fréquence des crises épileptiques. Cependant, compte tenu de sa longue demi-vie et de la lente diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte, FYCOMPA peut être arrêté brutalement en cas d'absolue nécessité (voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)).

Effets liés à l'hostilité et à l'agressivité : voir 3 [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

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 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques, [tableau 4](#)).

Ces effets indésirables sont majoritairement survenus pendant la période d'ajustement et ont conduit à un arrêt plus fréquemment chez les patients traités avec FYCOMPA que chez les patients traités avec

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

Effets liés à la somnolence et à la fatigue : FYCOMPA a causé une augmentation dépendante de la dose des effets liés à la somnolence et à la fatigue (comprenant fatigue, asthénie et léthargie). En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, le taux d'effets liés à la somnolence et à la fatigue pour les doses de 8 à 12 mg/jour de FYCOMPA était de 39 % pour FYCOMPA contre 11 % pour le placebo. En présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux étaient de respectivement 24 % et 13 % (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, [tableau 4](#)).

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

Ophtalmologique

Lors d'études cliniques contrôlées de phase 3, le traitement avec FYCOMPA a été associé à des effets indésirables liés à la vision principalement chez la population des patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et d'une manière apparemment liée à la dose (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, [tableau 2](#) et [tableau 3](#)). Dans cette population de patients, la diplopie a été signalée à un taux de 5 % dans le groupe recevant 12 mg/jour de FYCOMPA comparativement à un taux de 2 % pour les doses plus faibles et de 1 % dans le groupe placebo. Une vision floue a été signalée à un taux de 5 % dans le groupe recevant 12 mg/jour comparativement à un taux de respectivement 4 % et 0 % dans les groupes 8 et 4 mg/jour et à un taux de 2 % dans le groupe placebo. Sur l'ensemble des patients répartis aléatoirement pour recevoir FYCOMPA, 4 patients (0,4 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés à la vision (chacun d'eux pour une diplopie).

Psychiatrique

Données d'essais cliniques liées à des réactions psychiatriques et comportementales graves : En général, dans les études sur l'épilepsie de phase 3 contrôlées par placebo, les effets neuropsychiatriques ont été rapportés plus fréquemment chez les patients prenant FYCOMPA que chez les patients prenant un placebo. Cela est vrai à la fois en la présence et en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants; sans surprise, les taux sont cependant plus faibles en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, reflétant apparemment les taux sanguins moyens inférieurs de FYCOMPA (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais

cliniques, [tableau 2](#) et [tableau 3](#)).

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

- **Adultes (≥ 18 ans) :** En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, le taux d'effets liés à l'agressivité et à l'hostilité à des doses de 8 à 12 mg/jour de FYCOMPA, dans les 3 études de phase 3 sur les crises partielles (études 304, 305 et 306), était de 21 % pour FYCOMPA contre 8 % pour le placebo. En présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux étaient de respectivement 10 % et 4 % (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, tableau 4). 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 qui menaçaient le pronostic vital et qui ont conduit à une réduction de la posologie, une interruption et un arrêt du traitement plus souvent que les patients traités avec un placebo. Ces effets étaient liés à la dose et sont généralement apparus dans les 6 premières semaines de traitement, bien que de nouveaux événements ont continué à être observés durant plus de 37 semaines. 6 patients sur 4 368 traités avec du pérampanel ont présenté des idées ou des menaces de meurtre dans les études contrôlées et en ouvert, y compris lors des études qui ne portaient pas sur l'épilepsie.

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

Les patients atteints d'un trouble psychotique actif documenté et d'un trouble affectif instable récurrent ont été exclus des études cliniques. La combinaison de l'alcool et de FYCOMPA a considérablement aggravé l'humeur et a augmenté la colère (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, [Alcool et autres dépresseurs du SNC](#)). Les patients qui prennent FYCOMPA devraient éviter la consommation d'alcool.

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

- **Adolescents (de 12 à 17 ans) :** Chez les adolescents recevant FYCOMPA à des doses de 8 à 12 mg/jour, avec ou sans médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux d'incidence combinés totaux d'effets indésirables de la catégorie agressivité ou hostilité dans l'ensemble des 5 études d'appoint de phase 3 contrôlées par placebo ont été de 18,1 %,

comparativement à 7,6 % pour le placebo. Les effets de cette catégorie comprenaient l'agressivité, l'irritabilité, la lacération cutanée, le comportement anormal, la colère, l'agitation, la paranoïa, le trouble de la personnalité et la violence physique (voir 8.2.1 [Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), tableau 6).

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

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

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

L'agressivité a été observée fréquemment (8,3 %) chez les enfants de 7 à 11 ans, à toutes les doses, comparativement aux adolescents (9,1 %) et aux adultes (1,2 %) recevant des doses de 4 à 12 mg/jour (voir 8.2.1 [Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), tableau 7).

Recommandations au professionnel de la santé : 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 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Arrêt de FYCOMPA](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Renseignements sur les conseils à donner aux patients](#)).

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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Pour obtenir plus de renseignements sur la toxicité pour le développement, voir 7.1 [Populations particulières](#), 7.1.1 [Femmes enceintes](#), 7.1.2 [Allaitement](#), 7.1.3 [Enfants](#) et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

- **Femmes aptes à procréer et contraceptifs oraux**

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 9.4 Interactions médicament-médicament, [Contraceptifs oraux](#)).

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée chez l'humain ayant évalué les effets de FYCOMPA sur la fertilité (voir 16

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Un feuillet d'information à l'intention du patient doit être fourni lorsque les comprimés de FYCOMPA sont remis au patient. Le médecin doit donner les instructions suivantes aux patients recevant FYCOMPA :

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

Informez les patients, les familles et les soignants de la nécessité de surveiller l'émergence d'une colère, d'une agressivité, d'une hostilité, de changements inhabituels de l'humeur, de la personnalité ou du comportement et d'autres symptômes comportementaux. Demandez aux patients, aux soignants et aux familles de signaler immédiatement les comportements inquiétants au fournisseur de soins de santé.

Pensées et comportements suicidaires

Informez les patients, les soignants et les familles que les DEA, y compris le FYCOMPA, peuvent augmenter le risque de pensées et de comportements suicidaires et informez-les de la nécessité d'être attentifs afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes de dépression, des changements inhabituels de l'humeur ou du comportement, ou à l'apparition de pensées ou de comportements suicidaires, ou de pensées autodestructrices. Demandez aux patients, aux soignants et aux familles de signaler immédiatement les comportements inquiétants aux fournisseurs de soins de santé.

Étourdissements, démarche anormale, somnolence, fatigue et chutes

Informez les patients que FYCOMPA peut causer des étourdissements, une perturbation de la démarche, de la somnolence et de la fatigue. Avisez les patients qu'il ne faut pas conduire, utiliser des machines complexes ou s'engager dans d'autres activités dangereuses jusqu'à ce qu'ils 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 du FYCOMPA peut augmenter la fréquence des crises épileptiques.

Alcool et autres dépresseurs du SNC

Conseillez aux patients d'éviter de consommer de l'alcool avec FYCOMPA, car cette association a considérablement aggravé l'humeur et la colère dans les études cliniques. Ces effets peuvent également être observés si FYCOMPA est pris avec d'autres dépresseurs du SNC.

Contraceptifs

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

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 (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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/>.

7.1.2 Allaitement

Les études menées chez des rates allaitantes ont montré que le pérampanel ou ses métabolites sont excrétés dans le lait et qu'ils peuvent entraîner une toxicité développementale chez la progéniture. 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. FYCOMPA ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages l'emportent sur les risques (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (de 7 à 11 ans) : L'efficacité de FYCOMPA a été évaluée chez les enfants de 7 ans ou plus au moyen d'une approche d'extrapolation basée sur les données d'études précédentes sur FYCOMPA menées chez des adultes et adolescents présentant des crises d'épilepsie partielles et sur des données pharmacocinétiques recueillies chez des adultes, des adolescents et des enfants. L'approche d'extrapolation reposait sur l'atteinte dans cette population de patients d'une exposition générale à FYCOMPA similaire par rapport aux adultes prenant les doses recommandées.

L'innocuité de FYCOMPA chez les patients de 7 à 11 ans a été établie à partir des données de deux études cliniques ouvertes non contrôlées, où 162 patients au total ont été pris en compte dans l'analyse de l'innocuité. De ce nombre, 117 patients de 7 à 11 ans ont été exposés à FYCOMPA pendant au moins 6 mois et 30 patients, pendant plus de 12 mois (voir 8.2.1 [Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, [Enfants](#) et 14.1 [Essais cliniques par indication](#)).

Enfants (<7 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 7 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Les études cliniques sur FYCOMPA n'ont pas inclus de nombres suffisants de patients âgés de 65 ans et plus (n = 28) pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'effets liés au système nerveux central. Il faut être prudent lors de l'ajustement de la posologie (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Personnes âgées](#), et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Crises partielles et crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes :

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

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

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

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

Classe par système et organe/terme privilégié	Placebo n = 170 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 71 %	8 mg n = 156 %	12 mg n = 85 %
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
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 3 : Incidence des effets indésirables liés au traitement en la présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne) lors de trois études d'appoint contrôlées par placebo de phase 3 chez des patients adultes atteints de crises partielles (effets ayant lieu chez $\geq 2\%$ des patients dans le groupe recevant 12 mg de FYCOMPA et numériquement plus fréquents que pour le placebo) (patients ≥ 18 ans)

Classe par système ou organe/terme privilégié	Placebo n = 227 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 88 %	8 mg n = 230 %	12 mg n = 150 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	1	2	4	5
Troubles oculaires				

Classe par système ou organe/terme privilégié	Placebo n = 227 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 88 %	8 mg n = 230 %	12 mg n = 150 %
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
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				

Classe par système ou organe/terme privilégié	Placebo n = 227 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 88 %	8 mg n = 230 %	12 mg n = 150 %
Éruption cutanée	2	3	4	3

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

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

Absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques		
Catégorie d'effets indésirables liés au SNC	Traitement placebo + médicament antiépileptique (N = 187)	Traitement FYCOMPA 8 à 12 mg/jour + médicament antiépileptique (N = 273)
<p>* « Effets indésirables liés à l'agressivité et à l'hostilité » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : irritabilité, agressivité, colère, saute d'humeur, modification de l'humeur, agitation, trouble du comportement, instabilité émotionnelle, trouble affectif, hostilité, trouble émotionnel, changement de personnalité, trouble psychotique, agressivité, frustration, trouble de contrôle des impulsions, trouble de la personnalité, hostilité, idée de meurtre</p> <p>** « Chutes, vertiges et difficultés de coordination » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : étourdissement, vertige, chute, ataxie, trouble de la démarche, trouble de l'équilibre, sensation d'ébriété, mal des transports, coordination anormale, syndrome cérébelleux (plus diverses blessures ou fractures dues aux chutes comptées sous « chutes »)</p> <p>*** « Somnolence et fatigue » englobe les termes suivants, avec vérification par les récits au besoin : somnolence, fatigue, asthénie, hypersomnie, trouble du sommeil, léthargie, sédation</p>		

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

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

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

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

Comparaison entre les sexes et les races : Aucune différence significative n'a été notée entre les sexes dans l'incidence des effets indésirables. Même si le nombre de patients non de race blanche était

faible, aucune différence dans l'incidence des effets indésirables par rapport aux patients de race blanche n'a été observée (voir 10.3 Pharmacocinétique, [Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Abus et dépendance/responsabilité : 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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Dépendance/tolérance](#)).

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 Tmax de FYCOMPA. Les données décrites ci-dessus pourraient représenter une sous-estimation des effets de FYCOMPA. La durée des effets des doses plus élevées de FYCOMPA sur la majorité des mesures est beaucoup plus grande que pour les doses de 3 mg d'alprazolam et de 100 mg de kétamine.

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Crises partielles et crises généralisées tonico-cloniques primaires : Les données sur l'apparition de crises partielles sont également représentatives des résultats concernant les effets indésirables observés chez les adultes et les adolescents (12 à 17 ans) atteints de crises généralisées tonico-cloniques primaires.

Adolescents (12 à 17 ans) :

Le tableau 5 présente l'incidence des effets indésirables survenant en cours de traitement chez

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

Tableau 5 : Incidence des effets indésirables survenant en cours de traitement lors des études d'appoint contrôlées de phase 3 chez des adolescents (patients de 12 à 17 ans) atteints de crises partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires (effets signalés chez ≥ 2 % des patients du groupe FYCOMPA à 12 mg et numériquement plus fréquents que chez les patients sous placebo).

Classe par système ou organe/terme privilégié	Placebo n = 66 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 36 %	8 mg n = 82 %	12 mg n = 34 %
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Leucopénie	0	0	0	3
Troubles oculaires				
Métamorphopsie	0	0	0	3
Troubles gastro-intestinaux				
Gêne abdominale	0	0	0	3
Constipation	0	0	1	3
Défécation impérieuse	0	0	0	3
Hématome labial	0	0	0	3
Mal de dents	0	0	4	3
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Asthénie	0	0	4	6
Troubles de la démarche	0	0	1	6
Pyrexie	2	3	6	6
Infections et infestations				
Infection bactérienne	0	0	0	3
Grippe	2	3	2	6
Pharyngite à streptocoques	0	0	0	3
Sinusite	0	0	0	3
Infection des voies respiratoires supérieures	0	8	6	15
Infection des voies urinaires	0	3	0	3

Classe par système ou organe/terme privilégié	Placebo n = 66 %	FYCOMPA		
		4 mg n = 36 %	8 mg n = 82 %	12 mg n = 34 %
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions				
Morsure d'animal	0	0	0	3
Entorse	0	0	1	3
Blessure à un membre	0	0	2	6
Analyses				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	0	0	0	3
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	0	0	0	3
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	2	8	0	6
Hausse du taux sanguin de triglycérides	0	0	0	3
Prise de poids	2	6	4	6
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	2	0	5	12
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	8	22	20	30
Écoulement de bave	0	0	1	6
Hypersomnie	0	0	2	3
Migraine	0	0	0	3
Somnolence	6	11	13	30
Trouble de l'élocution	0	0	0	3
Troubles psychiatriques				
Comportement anormal	0	0	1	3
Agressivité	0	3	6	12
Humeur euphorique	0	0	0	3
Insomnie	0	0	4	3
Trouble de la personnalité	0	0	0	3
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	0	0	0	3
Troubles du système reproducteur et du sein				
Hypoménorrhée	0	0	0	3
Masse ovarienne	0	0	0	3
Rupture de l'ovaire	0	0	0	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux productive	0	0	0	3
Troubles des tissus cutanés et sous- cutanés				
Acné	0	0	1	3
Éruption cutanée due à la chaleur	0	3	0	3
Hyperhidrose	0	0	0	3

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

Effets indésirables liés au système nerveux central chez les patients âgés de 12 à 17 ans :

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

Catégorie d'effets indésirables liés au SNC	Traitement placebo + médicament antiépileptique (N = 66)	Traitement FYCOMPA 8 à 12 mg/jour + médicament antiépileptique (N = 116)
Chutes, vertiges et difficultés de coordination*	15,2 %	31,9 %
Somnolence et fatigue**	12,1 %	29,3 %
Effets indésirables liés à l'agressivité et à l'hostilité***	7,6 %	18,1 %
Psychoses ou troubles psychotiques****	4,5 %	3,5 %
<p>* « Chutes, vertiges et difficultés de coordination » englobe les termes suivants : étourdissement, chute, vertige, ataxie, trouble de la démarche, trouble de l'équilibre, sensation d'ébriété, mal des transports, coordination anormale, syndrome cérébelleux</p> <p>** « Somnolence et fatigue » englobe les termes suivants : somnolence, fatigue, asthénie, hypersomnie, trouble du sommeil, léthargie, sédation</p> <p>*** « Effets indésirables liés à l'agressivité ou à l'hostilité » englobe les termes suivants : agressivité, irritabilité, lacération cutanée, comportement anormal, colère, agitation, paranoïa, trouble de la personnalité, violence physique</p> <p>**** « Psychoses ou troubles psychotiques » englobe les termes suivants : comportement anormal, hallucination, paranoïa, trouble de l'élocution, apathie, hallucination visuelle</p>		

Enfants (7 à 11 ans) : L'innocuité de FYCOMPA chez les patients de 7 à 11 ans a été établie à partir des données de deux études cliniques ouvertes non contrôlées effectuées chez un total de 162 patients. De

ce nombre, 117 patients ont reçu FYCOMPA comme traitement d'appoint pendant au moins 6 mois et 30 l'ont reçu pendant plus de 12 mois. Aucun nouvel effet indésirable du médicament n'a été observé au cours de ces études.

Pour l'étude multicentrique ouverte à groupe unique (étude 311) menée chez des patients de 7 à 11 ans atteints de crises partielles non maîtrisées (n = 109), les effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 5 % des patients sont présentés au tableau 7.

Tableau 7: Incidence des effets indésirables survenant en cours de traitement lors de l'étude multicentrique ouverte non contrôlée de phase 3 (étude 311) chez des enfants (de 7 à 11 ans) atteints de crises partielles (effets signalés chez ≥ 5 % des patients recevant FYCOMPA)

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

Le profil des effets indésirables chez les enfants a été similaire en l'absence et en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants, sauf pour la somnolence, la grippe, l'irritabilité, l'agressivité et la bronchite, dont la fréquence a été plus élevée en l'absence qu'en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (somnolence : 27,4 % contre 16,7 %; grippe : 11,0 % contre 8,3 %; irritabilité : 12,3 % contre 2,8 %; agressivité : 11,0 % contre 2,8 %;

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

Troubles cardiaques : tachycardie

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

Troubles oculaires : larmoiement accru

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

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

Troubles hépatobiliaires : lithiase biliaire

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

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

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

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

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthrite, spasmes musculaires
Troubles du système nerveux : écoulement de bave, amnésie, mal de tête post-traumatique, crise partielle simple, trouble de l'élocution, syncope, tremblement

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

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie

Troubles du système reproducteur et du sein : ménorragie

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

Troubles vasculaires : hypotension

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Hypersensibilité : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions les plus significatives connues avec FYCOMPA sont avec :

- les médicaments antiépileptiques qui sont des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4/5 comme la carbamazépine, la phénytoïne et l'oxcarbazépine;
- l'alcool;
- les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel.

9.3 Interactions médicament-comportement

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Le [tableau 8](#) ci-dessous présente une synthèse des conséquences de ces interactions sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre.

Emploi concomitant de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A diminution substantielle des concentrations de FYCOMPA : Il a été démontré que les inducteurs enzymatiques modérés ou puissants connus du CYP3A4/5 (la carbamazépine, la phénytoïne et l'oxcarbazépine) utilisés en concomitance augmentent de façon substantielle la clairance de FYCOMPA et diminuent par conséquent les concentrations plasmatiques de FYCOMPA de 45 à 65 %. La dose initiale et la fréquence d'augmentation de la posologie sont modifiées en conséquence en présence de ces trois médicaments antiépileptiques, mais il y a un manque de données pour appuyer des corrections à la dose à l'extrémité supérieure de la plage posologique. Il convient de tenir compte de cet effet et de prendre les mesures appropriées lors de l'ajout ou du retrait de ces médicaments antiépileptiques au schéma de traitement d'un patient (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#)).

Tableau 8 : Interactions de FYCOMPA avec les médicaments antiépileptiques

Médicament antiépileptique administré en concomitance	Influence du médicament antiépileptique sur la concentration de FYCOMPA	Influence de FYCOMPA sur la concentration du médicament antiépileptique
Carbamazépine	Diminution d'env. 65 %	Diminution < 10 %
Oxcarbazépine	Diminution d'env. 50 %	Augmentation de 35 % ¹
Phénytoïne	Diminution d'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	Diminution d'env. 20 %	Aucune influence
Topiramate	Diminution d'env. 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.

Emploi concomitant de médicaments antiépileptiques inducteurs d'enzymes autres que le CYP3A4/5 : potentiel d'interaction avec FYCOMPA : Le potentiel d'interaction indésirable avec FYCOMPA ne peut être exclu pour les autres puissants inducteurs du cytochrome P450. Aucun effet sur l'ASC du pérampanel n'a été constaté lors d'une analyse pharmacocinétique de population sur des patients présentant des crises partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires dans les

études cliniques (40 patients ont reçu du phénobarbital en concomitance et 9 patients ont reçu de la primidone en concomitance); un effet modeste du phénobarbital et de la primidone pouvant causer une diminution des concentrations de pérampanel ne peut cependant pas être exclu.

Effet d'autres puissants inducteurs du cytochrome P450 sur FYCOMPA (y compris la rifampicine et le millepertuis) : Les puissants inducteurs du cytochrome P450 comme la rifampicine, le millepertuis et certains antirétroviraux devraient causer une diminution des concentrations de FYCOMPA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#)).

Effet des puissants inhibiteurs du cytochrome P450 sur FYCOMPA (y compris le kétoconazole et la clarithromycine) : Les puissants inhibiteurs du CYP450, tels que le kétoconazole et la clarithromycine, devraient augmenter les concentrations de 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). Toutefois, des effets plus importants ne peuvent être exclus avec des doses cliniquement efficaces de FYCOMPA (de 4 à 12 mg) ni avec le kétoconazole administré pendant une plus longue période. Des effets plus importants peuvent aussi être observés lorsque FYCOMPA est associé à un inhibiteur du CYP3A ayant une demi-vie plus longue que le kétoconazole.

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 7.1.1 Femmes enceintes, [Femmes aptes à procréer et contraceptifs oraux](#)).

Alcool et autres déprimeurs du SNC : Les effets de FYCOMPA sur les activités nécessitant des capacités de réaction et de la vigilance comme la conduite automobile ont été additifs ou synergiques à ceux de l'alcool, comme l'a montré une étude d'interaction pharmacodynamique menée chez des volontaires sains. L'administration répétée de FYCOMPA à raison de 12 mg/jour a augmenté les niveaux de colère, de désorientation et de dépression comme cela a été évalué à l'aide de l'échelle « Profile of Mood State » d'évaluation de l'humeur en 5 points (voir 10.2 Pharmacodynamie, [Interactions avec l'alcool](#)).

Les patients qui prennent FYCOMPA devraient donc être avisés d'éviter la consommation d'alcool (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Psychiatrique](#)). Ces effets peuvent également être observés lorsque FYCOMPA est utilisé en association avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC) (comme les benzodiazépines, les barbituriques, les narcotiques et les antihistaminiques sédatifs).

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

Enfants : Des études sur les interactions médicamenteuses n'ont été effectuées que chez des adultes.

Dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur des adolescents de 12 ans ou plus et des enfants âgés de 7 ans à moins de 12 ans, la différence n'a été importante pour aucun des paramètres comparativement à la population adulte.

9.5 Interactions médicament-aliment

Le pérampnel est presque complètement absorbé après une administration orale. La prise de FYCOMPA avec un repas riche en matières grasses n'a pas modifié le degré d'absorption de façon significative; toutefois, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été de 11 à 22 % inférieure et le T_{max} a été prolongé de 1 à 2 heures par rapport aux valeurs observées après une administration à jeun (voir 10.3 Pharmacocinétique, [Absorption](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Des analyses de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (d'efficacité) ont été réalisées à partir des données tirées d'essais cliniques portant respectivement sur les crises partielles (données

regroupées de 3 études; n = 1109 patients) et les crises généralisées tonico-cloniques primaires (1 étude; n = 149 patients). Dans les deux cas, l'exposition au pérampanel 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 du pérampanel 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 du pérampanel.

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 pérampanel. 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 [Performance psychomotrice](#)), le pérampanel a constamment nuí 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 du pérampanel 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 [Vigilance et humeur](#) ci-dessus), le pérampanel 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 du pérampanel ont été déterminés lors d'une étude de pharmacologie clinique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo/moxifloxacine chez des sujets sains. Le pérampanel 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 le pérampanel à des doses de 6 ou de 12 mg (c.-à-d. que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand QTc ajusté pour le placebo et corrigé pour la valeur de référence était inférieure à 10 ms). L'étude n'a révélé aucun effet du pérampanel lié à la dose ou cliniquement important sur la durée QRS.

10.3 Pharmacocinétique

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

Chez les sujets adultes sains, l'augmentation des concentrations plasmatiques de pérampanel 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 pérampanel a été observée dans une analyse pharmacocinétique de population sur des patients présentant des crises d'épilepsie (partielles ou généralisées tonico-cloniques primaires) qui recevaient le pérampanel à des doses allant jusqu'à 8 ou 12 mg/jour, respectivement, dans des études cliniques contrôlées contre placebo.

Absorption :

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

Distribution :

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

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

Métabolisme :

Le pérampanel est fortement métabolisé par une oxydation primaire suivie d'une glucuroconjugaison. Le métabolisme du pérampanel dépend principalement du CYP3A selon les résultats d'une étude clinique obtenus chez des sujets en santé ayant reçu du pérampanel radiomarqué, et corroborés par des études in vitro utilisant des CYP humains recombinants et des microsomes hépatiques humains.

Après l'administration de pérampanel radiomarqué, le pérampanel inchangé a représenté environ 74 % de la radioactivité totale dans la circulation systémique, le métabolite mH26b représentant environ 6 % et les autres métabolites, 2 % ou moins.

Élimination :

Après l'administration d'une dose radiomarquée de pérampanel à 8 sujets adultes sains de sexe

masculin, la radioactivité récupérée dans les excréta était essentiellement composée d'un mélange de métabolites oxydés et conjugués dans une proportion d'environ 70 % dans les selles et 30 % dans l'urine. Les constituants qui représentaient la plus forte proportion (%) de la radioactivité récupérée dans les excréta étaient les métabolites produits par l'intermédiaire du CYP3A, M1 et M4 (13 % et 9 %, respectivement), et la molécule mère (6 %).

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 du pérampanel chez les sujets sains et les patients était d'environ 12 ml/min.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :**

Enfants (< 7 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FYCOMPA chez les enfants de moins de 7 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population de patients. Des données issues d'études pharmacocinétiques de population (modélisation) chez des patients de 4 à 6 ans montrent que l'exposition dans cette population a été environ 75 % plus élevée que chez des adultes recevant des doses similaires.

Enfants (7 à 11 ans) : Deux études ouvertes (études 232 et 311) ont été réalisées dans le but d'évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité de FYCOMPA comme traitement d'appoint chez 135 enfants de 7 à 11 ans, ayant différents types de crises d'épilepsie, pour qui des données pharmacocinétiques étaient disponibles; au moins 111 patients présentaient des crises partielles. Les données pharmacocinétiques issues des études 311 et 232 ont été analysées dans une étude pharmacocinétique de population visant à soutenir l'approche d'extrapolation basée sur l'atteinte d'une exposition générale à FYCOMPA (concentrations plasmatiques) similaire dans cette population de patients comparativement aux adultes recevant les doses recommandées (voir 7.1.3 [Enfants](#) et 8.2.1 [Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#)).

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

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

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

- **Origine ethnique** : Aucun effet significatif de la race sur la clairance de FYCOMPA n'a été observé dans une analyse pharmacocinétique sur une population de patients qui comprenait 614 patients de race blanche, 108 patients de race asiatique non d'origine chinoise, 97 patients d'origine chinoise et 15 patients de race noire atteints de crises d'épilepsie partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires recevant jusqu'à 12 ou 8 mg/jour de FYCOMPA en comprimés dans le cadre d'études contrôlées par placebo.
- **Insuffisance hépatique** : Les paramètres pharmacocinétiques de FYCOMPA en comprimés après l'administration d'une dose unique de 1 mg ont été évalués chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B, respectivement) par rapport à 12 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. L'exposition totale (libre et liée aux protéines) (ASC_{0-inf}) à FYCOMPA était 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et a plus que doublé (2,55 fois) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. L'ASC_{0-inf} du FYCOMPA libre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée était respectivement 1,8 fois et 3,3 fois celle des témoins sains appariés. Le t_{1/2} a été prolongé chez les sujets présentant une insuffisance légère (306 h contre 125 h) et chez les sujets présentant une insuffisance modérée (295 h contre 139 h) par rapport aux volontaires sains appariés. FYCOMPA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique 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 ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant jusqu'à 12 ou 8 mg/jour, respectivement, de FYCOMPA en comprimés dans des études cliniques contrôlées par placebo. Selon la définition retenue, l'insuffisance rénale légère correspondait à une clairance de la créatinine < 80 ml/min (n = 59 sur 764 au total). Les résultats ont montré que, en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance, la clairance apparente a été un peu inférieure, de 15,5 %, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 30) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (n = 442) avec une hausse correspondante de 18 % de l'ASC. En revanche, en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance, la clairance apparente de FYCOMPA a été un peu augmentée, de 10,5 %, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 49) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (n = 332) avec une diminution correspondante de 10 % de l'ASC. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère compte tenu des chevauchements importants dans l'exposition entre les sujets normaux et ceux avec une insuffisance rénale légère. Il n'y avait pas assez de patients atteints d'une insuffisance rénale modérée pour justifier une posologie pour cette population. FYCOMPA n'a

pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ni chez les patients sous hémodialyse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

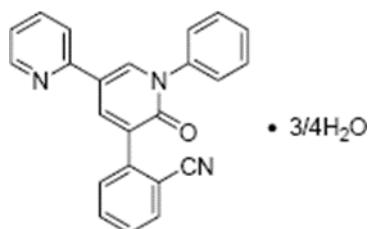
Substance pharmaceutique

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 et masse moléculaire : C₂₃H₁₅N₃O • ¾ H₂O
362,90 (hydraté au 3/4)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication, plan d'étude et caractéristiques démographiques

Crises partielles

- **Études 304, 305 et 306 :**

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

Les patients de ces trois études étaient atteints d'épilepsie depuis une durée moyenne d'environ 21 ans et avaient une fréquence médiane de référence des crises épileptiques variant de 9,3 à 14,3 crises par période de 28 jours. Pendant les études, plus de 85 % des patients prenaient de 2 à 3 médicaments antiépileptiques en concomitance avec ou sans stimulation concurrente du nerf vagal et environ 50 % d'entre eux prenaient au moins un médicament antiépileptique connu pour induire le CYP3A, une famille d'enzymes essentielles au métabolisme de FYCOMPA (c.-à-d. la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou la phénytoïne); cela a entraîné une réduction significative de la concentration sérique de FYCOMPA (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, [Interactions entre FYCOMPA et les autres médicaments antiépileptiques](#)).

Les médicaments antiépileptiques pris en concomitance par au moins 10 % des patients dans les groupes placebo et pérampanel totaux étaient les suivants : la carbamazépine (34 %), la lamotrigine (32 %), l'acide valproïque (31 %), le lévétiracétam (30 %), le topiramate (20 %), l'oxcarbazépine (18 %) et le clobazam (11 %).

Chaque étude a évalué un placebo et de multiples posologies de FYCOMPA (voir [tableau 9](#)). Pendant la période d'ajustement dans les 3 études, les patients ont reçu une première dose de 2 mg de FYCOMPA une fois par jour qui a ensuite été augmentée par paliers de 2 mg de façon hebdomadaire jusqu'à l'atteinte de la dose cible finale. Les patients présentant des effets indésirables intolérables avec l'augmentation des doses ont été autorisés à rester dans l'étude à dose réduite.

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

Résultats des études : Une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques a été observée à des doses de 4 à 12 mg par jour (voir [tableau 9](#)). La réponse à la dose

était évidente entre 4 et 8 mg avec peu de réduction supplémentaire de la fréquence des crises épileptiques à 12 mg par jour. Les résultats des taux de répondeurs à 50 % soutiennent également les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 9 : Résumé – Pourcentage de réduction médian de la fréquence totale des crises épileptiques partielles par 28 jours, entre la période de référence et la fin de la phase de traitement à double insu (critère principal d'évaluation de l'efficacité), et du taux de répondeurs dans la phase d'entretien (critère d'évaluation secondaire). Au cours de ces études, 939 adultes et 98 adolescents au total ont été traités par FYCOMPA.

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

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
N	441	180	172	431	254
Pourcentage de réduction médian	13 %	14 %	23 %	29 %	27 %
Taux de répondeurs 50 % ¹	19 %	21 %	29 %	35 %	35 %

– Dose non étudiée

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

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

Le [tableau 10](#) 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 10 : Effet médian du traitement pour les études combinées (Étude 304, 305 et 306) en fonction de la présence ou de l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance (la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne)*

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

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

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

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

- **Étude 335 :**

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

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

Résultats de l'étude 335 : Une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises partielles par période de 28 jours a été observée pendant la période de traitement par rapport à la période de référence. Le taux de répondeurs a été numériquement plus élevé avec FYCOMPA qu'avec le placebo correspondant.

- **Étude 311 :**

L'efficacité de FYCOMPA comme traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles chez des patients de 7 à 11 ans a été établie à partir de l'extrapolation de l'efficacité dans une étude pharmacocinétique de population (voir 10.3 [Pharmacocinétique](#)).

Crises généralisées tonico-cloniques primaires

- **Étude 332 :**

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

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

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

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

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

Résultats de l'étude 332 : Une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques a été observée sous FYCOMPA comparativement au placebo ([tableau 11](#)). Les résultats des taux de répondeurs à 50 % soutiennent également les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 11 : Pourcentage médian de réduction de la fréquence totale des crises généralisées tonico-cloniques primaires par période de 28 jours entre la période de référence et la fin de la phase de traitement à double insu (critère principal d'évaluation de l'efficacité) et taux de répondeurs dans la phase d'entretien (critère d'évaluation secondaire) dans l'étude 332. Au cours de cette étude, 68 adultes et 13 adolescents au total ont été traités par FYCOMPA.

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

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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 pharmacologique concernant le SNC et une diminution du poids corporel terminal. Aucune modification de la pathologie clinique ou de l'histopathologie imputable directement au pérampanel n'a été observée. Les expositions systémiques (C_{max} et ASC) à la DMT étaient approximativement équivalentes ou inférieures aux expositions chez l'humain à la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de 12 mg par jour.

Dans des études de toxicité orale à doses répétées de 4 à 52 semaines, la première constatation chez toutes les espèces était que des effets sur le SNC (y compris des troubles de la démarche, une activité motrice réduite ou une prostration) ont été observés chez toutes les espèces. Ces signes cliniques liés au SNC ont été accompagnés par une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire dans les études allant jusqu'à 13 semaines chez la souris. Des signes cliniques liés au SNC et une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire ont été observés à 30 mg/kg et à 60 mg/kg dans les études de toxicité orale à doses répétées pour un maximum de 26 semaines chez le rat. Les signes cliniques liés au SNC ont été observés à 1 mg/kg et plus dans des études allant jusqu'à 13 semaines chez le chien. Des signes cliniques comme une démarche ataxique, une diminution de l'activité, une position assise et une prostration transitoire ont été observés dans des études sur des singes cynomolgus allant jusqu'à 52 semaines. La mort en raison de 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. 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 pertinence clinique de ces données pour les humains est inconnue.

Cancérogénicité : 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.

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

Les expositions plasmatiques (ASC) au pérampanel à toutes les doses étaient plus faibles que chez les humains recevant la dose de 8 mg/jour.

Dans les études animales, le pérampanel a induit une toxicité pour le développement chez les rates et les lapines gravides à des doses cliniquement pertinentes. L'administration orale de pérampanel (1, 3

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

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

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **FYCOMPA**®

Comprimés de pérampanel

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FYCOMPA** ou de l'administrer à votre enfant et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé ou celui de votre enfant et de votre traitement ou celui de votre enfant avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FYCOMPA**.

Mises en garde et précautions importantes

FYCOMPA peut causer des problèmes mentaux et comportementaux graves ou pouvant menacer le pronostic vital, notamment :

- comportement agressif
- hostilité
- irritabilité
- colère
- pensées de faire du mal ou de menacer d'autres personnes
- changements inhabituels de l'humeur, de la personnalité ou du comportement

Cela peut se produire même si vous/votre enfant n'avez pas d'antécédents de problèmes de santé mentale ou de comportement.

Vous/votre enfant, vos/ses soignants et votre famille devez informer **immédiatement** votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant si vous/votre enfant présentez des changements nouveaux ou inhabituels de l'humeur, de la personnalité ou du comportement pendant le traitement par FYCOMPA ou après l'arrêt du traitement. Le professionnel de la santé pourrait réduire la dose ou demander l'arrêt de FYCOMPA.

Vous/votre enfant ne devez pas consommer d'alcool pendant le traitement par FYCOMPA. La consommation d'alcool pendant le traitement par FYCOMPA peut entraîner une aggravation de votre/son humeur ou de votre/sa colère. Discutez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant de la consommation d'alcool et de vos antécédents ou votre dépendance à l'alcool.

Pourquoi FYCOMPA est-il utilisé?

FYCOMPA est utilisé avec d'autres médicaments pour traiter :

- un type de crise d'épilepsie appelé crise d'épilepsie partielle chez les enfants de 7 ans et plus et les

- adultes;
- un type de crise d'épilepsie appelé crise généralisée tonico-clonique primaire (grand mal) chez les enfants de 12 ans et plus et les adultes atteints d'épilepsie.

FYCOMPA doit être utilisé uniquement par les patients dont les crises ne sont pas maîtrisées par les traitements habituels.

Comment FYCOMPA agit-il?

FYCOMPA appartient à un groupe de médicaments appelés antiépileptiques. Le mode d'action exact n'est pas entièrement élucidé.

Quels sont les ingrédients dans FYCOMPA?

Ingrédient médicamenteux : Pérampnel

Ingrédients non médicamenteux : Hypromellose, monohydrate de lactose, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés contiennent aussi les ingrédients non médicamenteux 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 carmine sur substrat d'aluminium

FYCOMPA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas FYCOMPA si :

- vous/votre enfant êtes allergique au pérampnel ou à l'un des autres ingrédients de FYCOMPA.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FYCOMPA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant tous vos/ses problèmes de santé, notamment si vous/votre enfant :

- souffrez ou avez souffert de dépression, de problèmes d'humeur, d'un comportement ou de pensées suicidaires;

- souffrez de problèmes hépatiques légers ou modérés;
- souffrez de problèmes rénaux graves ou êtes sous hémodialyse;
- avez déjà eu un problème en lien avec :
 - un usage abusif de substances, y compris des médicaments d'ordonnance, des drogues illicites ou
 - l'alcool
- prenez des contraceptifs oraux, en particulier un contraceptif à base de lévonorgestrel. FYCOMPA pourrait réduire l'efficacité de certains types de contraceptifs contenant du lévonorgestrel;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- prenez un autre médicament antiépileptique comme la carbamazépine, l'oxarbazépine et la phénytoïne;
- avez une intolérance au lactose ou présentez une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose
- consommez régulièrement ou occasionnellement de l'alcool;
- avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

N'arrêtez pas votre traitement par FYCOMPA ou celui de votre enfant sans avoir d'abord consulté votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant. Cela pourrait entraîner une aggravation soudaine des crises d'épilepsie ou les rendre plus fréquentes.

Réactions cutanées graves : Des réactions allergiques graves, comme un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, peuvent être provoquées par les médicaments antiépileptiques, et elles comprennent souvent une réaction cutanée. Ces réactions peuvent survenir peu de temps après le début du traitement ou plusieurs mois plus tard. Obtenez des soins médicaux **immédiatement** si vous ou votre enfant présentez une éruption cutanée, quelle qu'en soit la gravité, seule ou accompagnée d'une combinaison des symptômes suivants :

- toute autre réaction cutanée grave comme des ampoules ou une desquamation de la bouche, du nez, des yeux ou des organes génitaux,
- fièvre,
- enflure des ganglions,
- symptômes de la grippe,
- enflure du visage et/ou des jambes,
- problèmes liés au foie, aux reins, au cœur, aux poumons ou à d'autres organes.

Conduite et utilisation de machines : FYCOMPA peut provoquer chez vous/votre enfant des étourdissements, de la somnolence et affecter votre/sa coordination. Ces effets peuvent être aggravés

par la consommation d'alcool. Vous/votre enfant ne devez pas conduire, utiliser des machines et effectuer des activités qui exigent de la vigilance jusqu'à ce que vous /votre enfant sachiez comment FYCOMPA vous affecte/l'affecte.

Chutes et blessures : FYCOMPA peut provoquer chez vous/votre enfant de la somnolence, des étourdissements ainsi que des problèmes d'équilibre et de coordination. Cela augmente le risque de chute, ce qui peut entraîner des fractures ou d'autres blessures causées par une chute, en particulier lors de la modification de la dose ou si vous êtes une personne âgée.

Pensées et comportements suicidaires : FYCOMPA peut provoquer chez vous/votre enfant des pensées et des comportements suicidaires ou une aggravation de la dépression. Si vous /votre enfant pensez constamment à vous faire du mal ou à vous tuer ou à tuer d'autres personnes, informez-en votre/son professionnel de la santé ou rendez-vous **immédiatement** à l'hôpital. Il peut être utile pour vous/votre enfant de dire à un parent ou à un ami proche que vous prenez/votre enfant prend FYCOMPA. Demandez à cette personne de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous dire si :

- elle pense que votre dépression/la dépression de votre enfant s'aggrave
- elle s'inquiète de changements dans votre comportement ou celui de votre enfant.

Grossesse et allaitement :

- On ignore si FYCOMPA peut nuire à l'enfant à naître. Informez immédiatement votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant en cas de grossesse ou de soupçon de grossesse pendant le traitement par FYCOMPA. C'est vous et votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant qui déciderez s'il convient de poursuivre le traitement par FYCOMPA pendant la grossesse.
- **Registre des grossesses :** Si vous /votre enfant devenez enceinte pendant le traitement par FYCOMPA, consultez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant au sujet de son enregistrement sur le Registre nord-américain des grossesses AED. Vous /votre enfant 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 renseignements fournis sur le registre se trouvent également sur le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.
- On ignore si FYCOMPA passe dans le lait maternel. Vous devez discuter avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant de la possibilité d'allaiter ou de prendre FYCOMPA.

Problèmes de vision : FYCOMPA peut provoquer chez vous/votre enfant une vision double (diplopie) ou une vision floue. Si vous votre enfant avez des problèmes de vision pendant le traitement par FYCOMPA, parlez-en à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Dites à votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant tous les médicaments que vous /votre enfant prenez , y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FYCOMPA :

- autres médicaments antiépileptiques comme la carbamazépine, la phénytoïne, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la lamotrigine, le topiramate, le clobazam et l'acide valproïque,
- alcool,
- contraceptifs à base de lévonorgestrel,
- médicaments utilisés dans le traitement du VIH,
- médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes, comme la rifampicine et la clarithromycine,
- millepertuis, un remède à base de plante médicinale,
- médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole,
- midazolam, utilisé avant une intervention chirurgicale ou d'autres interventions médicales pour provoquer la somnolence et diminuer l'anxiété,
- dépresseurs du système nerveux central, y compris les benzodiazépines, les narcotiques, les barbituriques et les antihistaminiques sédatifs,
- lévodopa, utilisé dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson.

Comment prendre FYCOMPA :

- Prenez/administrez FYCOMPA en suivant scrupuleusement les instructions de votre professionnel de santé ou de celui de votre enfant. Il choisira la dose qui vous convient/qui convient à votre enfant. N'augmentez ou ne diminuez jamais votre dose/la dose de votre enfant sans en parler à votre/son professionnel de santé.
- Ne cessez pas de prendre/d'administrer FYCOMPA sans en parler à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant. L'arrêt soudain de FYCOMPA peut aggraver les crises d'épilepsie ou les rendre plus fréquentes. Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant vous dira si et quand il est possible d'arrêter de prendre ce médicament.
- Prenez votre dose/administrez la dose à votre enfant une fois par jour au moment du coucher.

Dose habituelle :

Dose initiale habituelle : votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant déterminera la dose de initiale adaptée à votre cas ou à celui de votre enfant. Cela pourrait être 2 mg ou 4 mg une fois par jour. La dose dépendra des éléments suivants :

- Si vous votre enfant avez des problèmes hépatiques;
- Les autres médicaments antiépileptiques que vous votre enfant pourriez prendre.

Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant pourrait augmenter la dose de FYCOMPA en fonction de la réponse au traitement et de la tolérabilité.

Dose quotidienne maximale : 12 mg par jour

Surdosage :

Les signes de surdosage peuvent comprendre :

- Changement de l'état mental,
- Agitation,
- Comportement agressif,
- Étourdissements.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FYCOMPA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez une dose de ce médicament, ne la rattrapez pas. Omettez la dose oubliée et continuez avec la dose suivante prévue. Ne prenez pas ou n'administrez pas deux doses en même temps pour compenser la dose manquée.

Communiquez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant si vous ou votre enfant avez oublié de prendre plus d'une dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FYCOMPA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez ressentir pendant le traitement par FYCOMPA. En cas d'effets secondaires que vous ou votre enfant ressentez et qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- étourdissements
- somnolence
- fatigue
- problèmes de coordination musculaire
- difficulté à marcher normalement (démarche anormale)
- vertige (sensation de tournoiement)
- gain de poids
- nausées
- diarrhée
- vomissements
- douleurs articulaires
- courbatures
- sensation de faiblesse et de manque d'énergie
- toux, nez qui coule, fièvre, mal de gorge
- constipation
- maux de tête

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Irritabilité	✓		
Chute	✓		
Problèmes de vision : vision double (diplopie), vision floue	✓		
RARE			
Pensées suicidaires ou autodestructrices : comportements inhabituels, dépression, aggravation de la dépression entraînant des pensées d'automutilation ou de suicide		✓	
Somnolence ou fatigue extrême et/ou difficultés à coordonner les muscles normalement		✓	
Changements mentaux et comportementaux : changement d'humeur inhabituel, agression, hostilité, changement de personnalité ou de comportement, anxiété ou excitation soudaine, sentiment de confusion		✓	
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, mal au cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
INCONNU			
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptôme systémiques (réaction cutanée grave pouvant affecter un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée grave, desquamation, enflure du visage, enflure des ganglions, symptômes			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
de la grippe, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort à la poitrine, sensation de soif, diminution de la fréquence à laquelle vous urinez ou de la quantité d'urine que vous produisez			

Si vous/votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas mentionné ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes ou celles de votre enfant, informez-en à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant si vous/votre enfant avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de FYCOMPA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant Eisai Limited, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-873-4724.

Le présent dépliant a été rédigé par Eisai Limited.

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

Dernière révision : 16 novembre 2023