

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fycompa 2 mg comprimés pelliculés  
Fycompa 4 mg comprimés pelliculés  
Fycompa 6 mg comprimés pelliculés  
Fycompa 8 mg comprimés pelliculés  
Fycompa 10 mg comprimés pelliculés  
Fycompa 12 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Fycompa 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de pérampanel.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé de 2 mg contient 78,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### Fycompa 4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de pérampanel.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé de 4 mg contient 157,0 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### Fycompa 6 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 6 mg de pérampanel.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé de 6 mg contient 151,0 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### Fycompa 8 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 8 mg de pérampanel.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé de 8 mg contient 149,0 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### Fycompa 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de pérampanel.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé de 10 mg contient 147,0 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### Fycompa 12 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 12 mg de pérampanel.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé de 12 mg contient 145,0 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

#### Fycompa 2 mg comprimés pelliculés

Comprimé orange, rond, biconvexe, portant l'inscription « E275 » gravée sur une face et « 2 » sur l'autre face.

#### Fycompa 4 mg comprimés pelliculés

Comprimé rouge, rond, biconvexe, portant l'inscription « E277 » gravée sur une face et « 4 » sur l'autre face.

#### Fycompa 6 mg comprimés pelliculés

Comprimé rose, rond, biconvexe, portant l'inscription « E294 » gravée sur une face et « 6 » sur l'autre face.

#### Fycompa 8 mg comprimés pelliculés

Comprimé violet, rond, biconvexe, portant l'inscription « E295 » gravée sur une face et « 8 » sur l'autre face.

#### Fycompa 10 mg comprimés pelliculés

Comprimé vert, rond, biconvexe, portant l'inscription « E296 » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre face.

#### Fycompa 12 mg comprimés pelliculés

Comprimé bleu, rond, biconvexe, portant l'inscription « E297 » gravée sur une face et « 12 » sur l'autre face.

### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Fycompa (pérampanel) est indiqué en association dans le traitement des

- crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 4 ans et plus ;
- crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) chez les patients âgés de 7 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI).

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

La dose de Fycompa doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient, afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque.

Le pérampanel doit être pris par voie orale, une fois par jour au coucher.

Le médecin doit prescrire la formulation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids et de la dose. D'autres formulations du pérampanel sont disponibles, notamment la suspension buvable.

#### *Crises d'épilepsie partielles*

Le pérampanel aux doses de 4 mg/jour à 12 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.

Le tableau suivant présente une synthèse de la posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Adulte/adolescent (12 ans et plus)	Enfants (4 à 11 ans) ; pesant :		
		≥ 30 kg	20 à < 30 kg	< 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour	2 mg/jour	1 mg/jour	1 mg/jour
Titration (par paliers)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose d'entretien recommandée	4 à 8 mg/jour	4 à 8 mg/jour	4 à 6 mg/jour	2 à 4 mg/jour
Titration (par paliers)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	0,5 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose maximale recommandée	12 mg/jour	12 mg/jour	8 mg/jour	6 mg/jour

#### *Adultes et adolescents âgés de ≥ 12 ans*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour jusqu'à atteindre 12 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 4 à 11 ans) pesant ≥ 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour jusqu'à atteindre 12 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 4 à 11 ans) pesant entre 20 kg et < 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien

de 4 à 6 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 6 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/jour jusqu'à atteindre 8 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

*Enfants (de 4 à 11 ans) pesant < 20 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 2 à 4 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 4 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 0,5 mg/jour jusqu'à atteindre 6 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

*Crises généralisées tonico-cloniques primaires*

Le pérampanel à une dose allant jusqu'à 8 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires.

Le tableau suivant présente une synthèse de la posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 7 ans et plus. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Adulte/adolescent (12 ans et plus)	Enfants (7 à 11 ans) ; pesant :		
		≥ 30 kg	20 à < 30 kg	< 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour	2 mg/jour	1 mg/jour	1 mg/jour
Titration (par paliers)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose d'entretien recommandée	Jusqu'à 8 mg/jour	4 à 8 mg/jour	4 à 6 mg/jour	2 à 4 mg/jour
Titration (par paliers)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)	0,5 mg/jour (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose maximale recommandée	12 mg/jour	12 mg/jour	8 mg/jour	6 mg/jour

*Adultes et adolescents âgés de ≥ 12 ans*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien allant jusqu'à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose de 12 mg/jour, qui peut être efficace chez certains patients (voir rubrique 4.4). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 7 à 11 ans) pesant $\geq$ 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour jusqu'à atteindre 12 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 7 à 11 ans) pesant entre 20 kg et < 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 à 6 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 6 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/jour jusqu'à atteindre 8 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 7 à 11 ans) pesant < 20 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 2 à 4 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 4 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 0,5 mg/jour jusqu'à atteindre 6 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Arrêt du traitement*

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement, afin de réduire le risque de crises d'épilepsie par effet rebond. Cependant, compte tenu de sa demi-vie longue et de la diminution lente des concentrations plasmatiques qui en résulte, le pérampanel peut être arrêté brutalement en cas d'absolue nécessité.

#### *Doses oubliées*

Une seule dose oubliée : compte tenu de la demi-vie longue 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 (3 semaines pour les patients ne recevant pas de médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel, 1 semaine pour les autres patients (voir rubrique 4.5)), il convient d'envisager la reprise du traitement à la dernière dose administrée.

Si un patient a arrêté le pérampanel pendant une période continue de plus de 5 demi-vies, il est conseillé de suivre les recommandations d'instauration du traitement initial indiquées ci-dessus.

#### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Les études cliniques de Fycompa dans l'épilepsie n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. L'analyse des données de sécurité de 905 patients âgés traités par le pérampanel (dans le cadre d'études en double insu menées dans des indications autres que l'épilepsie) n'a mis en évidence

aucune différence du profil de sécurité en fonction de l'âge. Couplés à l'absence de différence d'exposition au pérampanel liée à l'âge, ces résultats indiquent qu'aucune adaptation de la posologie n'est requise. Le pérampanel doit malgré tout être utilisé avec précaution chez les sujets âgés, en raison des interactions médicamenteuses éventuelles chez des patients polymédiqués (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients sous hémodialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Les augmentations de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent reposer sur la réponse et la tolérance cliniques. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement peut être instauré à la dose de 2 mg. La dose doit être augmentée par paliers de 2 mg à intervalles d'au moins 2 semaines, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose de pérampanel ne doit pas dépasser 8 mg.

Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du pérampanel n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans l'indication des crises d'épilepsie partielles ou chez les enfants âgés de moins de 7 ans dans l'indication des crises généralisées tonico-cloniques primaires.

#### Mode d'administration

Fycompa doit être pris par voie orale une fois par jour au coucher. Il peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2). Le comprimé doit être avalé entier à l'aide d'un verre d'eau. Il ne doit pas être croqué, écrasé ou divisé. En l'absence de barre de cassure, les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

#### Idées suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des études randomisées contrôlées contre placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation des idées et comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec le pérampanel. Par conséquent, les patients (enfants, adolescents et adultes) doivent être surveillés afin de détecter les signes d'idées et de comportement suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées et de comportement suicidaires.

#### Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et un syndrome de Stevens-Johnson

(SSJ), qui peuvent menacer le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées (fréquence indéterminée ; voir rubrique 4.8) en association avec le traitement par pérampanel.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes de réactions cutanées et doivent être étroitement surveillés.

Les symptômes d'un syndrome DRESS incluent généralement, mais pas exclusivement, une fièvre, une éruption cutanée associée à l'atteinte d'autres systèmes d'organes, une lymphadénopathie, des anomalies des tests hépatiques et une éosinophilie. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, telles qu'une fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présentes, même si l'éruption cutanée n'est pas évidente. Les symptômes de SSJ incluent généralement, mais pas exclusivement, un décollement de la peau (nécrose/bulle épidermiques) < 10 %, un rash cutané érythémateux (confluent), une progression rapide, des lésions en cocarde atypiques et douloureuses et/ou des macules purpuriques largement disséminées ou un érythème étendu (confluent), une atteinte bulleuse/érosive touchant plus de 2 muqueuses.

Si des signes et des symptômes de ces réactions apparaissent, il convient d'arrêter immédiatement le pérampanel et d'envisager un autre traitement (le cas échéant).

En cas de réaction grave, telle qu'un SSJ ou un DRESS, lors de l'utilisation du pérampanel, le traitement ne doit jamais être réinstauré chez le patient.

#### Absences et crises myocloniques

Les absences et les crises myocloniques sont deux types courants de crises généralisées qui surviennent fréquemment chez les patients atteints d'EGI. D'autres médicaments antiépileptiques sont connus pour induire ou aggraver ces types de crises. Les patients présentant des crises myocloniques et des épilepsies d'absence doivent être surveillés pendant leur traitement par Fycompa.

#### Troubles du système nerveux

Le pérampanel peut provoquer des sensations vertigineuses et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

#### Contraceptifs hormonaux

Aux doses de 12 mg/jour, Fycompa peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs ; dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale, additionnelle pendant le traitement par Fycompa (voir rubriques 4.5 et 4.6).

#### Chutes

Il semble exister un risque accru de chutes, particulièrement chez les sujets âgés ; la raison sous-jacente n'est pas claire.

#### Agressivité

Un comportement agressif et hostile a été décrit chez des patients traités par le pérampanel. Dans les essais cliniques, l'agressivité, la colère et l'irritabilité décrites étaient plus fréquentes chez les patients traités par le pérampanel aux fortes doses. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et disparaissaient spontanément ou avec un ajustement de la posologie. Cependant, des cas d'intention de nuire à autrui, d'agression physique ou de comportement menaçant ont été observés chez certains patients (< 1 % dans les études cliniques sur le pérampanel). Des idées d'homicide ont été rapportées chez certains patients. Il convient de conseiller aux patients et à leurs aidants d'alerter immédiatement un professionnel de santé, en cas de changement important de l'humeur ou de



comportement. La posologie du pérampanel doit être diminuée si ces symptômes surviennent et le traitement doit être arrêté immédiatement s'ils sont graves.

#### Risque d'utilisation abusive

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.

#### Médicaments antiépileptiques concomitants inducteurs du CYP3A

Les taux de réponse après ajout de pérampanel à doses fixes étaient inférieurs lorsque les patients recevaient un traitement concomitant par des médicaments antiépileptiques inducteurs de l'enzyme CYP3A (carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine) par rapport au taux de réponses des patients ayant reçu des médicaments antiépileptiques concomitants non inducteurs enzymatiques. La réponse du patient doit être surveillée lors du relais d'un médicament antiépileptique concomitant non inducteur par un médicament antiépileptique inducteur enzymatique et vice versa. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 2 mg/jour (voir rubrique 4.2).

#### Autres médicaments concomitants (non antiépileptiques) inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450

La réponse clinique et la tolérance des patients doivent être suivies étroitement lors de l'ajout ou du retrait d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450, car les concentrations plasmatiques du pérampanel peuvent être diminuées ou augmentées ; il est possible que la dose de pérampanel doive être ajustée en conséquence.

#### Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité (principalement une élévation des enzymes hépatiques) ont été rapportés avec l'utilisation du pérampanel en association avec d'autres antiépileptiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques, une surveillance de la fonction hépatique doit être envisagée.

Excipients

#### *Intolérance au lactose*

Fycompa contient du lactose. Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Fycompa n'est pas considéré comme étant un inducteur ou inhibiteur puissant des isoenzymes du cytochrome P450 ou des UDP-glucuronosyltransférases [UGT] (voir rubrique 5.2).

#### Contraceptifs hormonaux

Chez des femmes en bonne santé, l'administration concomitante de Fycompa à la dose de 12 mg (mais pas de 4 ou 8 mg/jour) pendant 21 jours et d'un contraceptif oral combiné a diminué l'exposition au lévonorgestrel (les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC ont été diminuées chacune de 40 %). L'ASC de l'éthinylestradiol n'a pas été modifiée par Fycompa à la dose de 12 mg, tandis que sa  $C_{max}$  a été diminuée de 18 %. Par conséquent, il convient de prendre en compte le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs chez les femmes ayant besoin de 12 mg/jour de Fycompa et de leur demander d'utiliser un autre moyen de contraception fiable additionnel (dispositif intra-utérin, préservatif) (voir rubrique 4.4).

## Interactions entre Fycompa et les autres médicaments antiépileptiques

Les interactions éventuelles entre Fycompa et d'autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées lors des études cliniques. Une analyse pharmacocinétique de population de trois études de phase III combinées menées chez des patients adultes et adolescents présentant des crises d'épilepsie partielles a été réalisée pour évaluer l'effet de Fycompa (jusqu'à 12 mg une fois par jour) sur la pharmacocinétique d'autres médicaments antiépileptiques. L'effet des médicaments antiépileptiques concomitants sur la clairance du pérampanel a été évalué dans une autre analyse pharmacocinétique de population sur des données combinées issues de vingt études de phase I menées chez des volontaires sains, avec des doses de Fycompa allant jusqu'à 36 mg, d'une étude de phase II et de six études de phase III menées chez des patients adultes, adolescents et pédiatriques présentant des crises d'épilepsie partielles ou des crises généralisées tonicocloniques primaires, avec des doses de Fycompa allant jusqu'à 16 mg une fois par jour. Le tableau ci-dessous présente une synthèse de l'effet de ces interactions sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre.

<b>Médicament antiépileptique coadministré</b>	<b>Effet du médicament antiépileptique sur la concentration de Fycompa</b>	<b>Effet de Fycompa sur la concentration du médicament antiépileptique</b>
Carbamazépine	Diminution d'un facteur 3	Diminution < 10 %
Clobazam	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Clonazépam	Pas d'effet	Pas d'effet
Lamotrigine	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Lévétiracétam	Pas d'effet	Pas d'effet
Oxcarbazépine	Diminution d'un facteur 2	Augmentation de 35 % <sup>1)</sup>
Phénobarbital	Diminution de 20 %	Pas d'effet
Phénytoïne	Diminution d'un facteur 2	Pas d'effet
Topiramate	Diminution de 20 %	Pas d'effet
Acide valproïque	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Zonisamide	Pas d'effet	Pas d'effet

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

Selon les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles et de patients présentant des crises généralisées tonicocloniques primaires, la clairance totale de Fycompa a augmenté lors de l'administration concomitante de carbamazépine (multiplication par 3) et de phénytoïne ou d'oxcarbazépine (multiplication par 2), qui sont des inducteurs connus des enzymes du métabolisme (voir rubrique 5.2). 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 traitement d'un patient. Le clonazépam, le lévétiracétam, le phénobarbital, le topiramate, le zonisamide, le clobazam, la lamotrigine et l'acide valproïque n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la clairance de Fycompa.

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles, Fycompa n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la clairance du clonazépam, du lévétiracétam, du phénobarbital, de la phénytoïne, du topiramate, du zonisamide, de la carbamazépine, du clobazam, de la lamotrigine et de l'acide valproïque à la plus forte dose de pérampanel évaluée (12 mg/jour).

Le pérampanel a diminué de 26 % la clairance de l'oxcarbazépine. L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée en métabolite actif, la monohydroxycarbazépine, par les réductases cytosoliques. L'effet du pérampanel sur les concentrations de la monohydroxycarbazépine n'est pas connu.

La dose du pérampanel est déterminée par l'effet clinique indépendamment des autres médicaments antiépileptiques.

Effet du pérampanel sur les substrats du CYP3A

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

#### Effet des inducteurs du cytochrome P450 sur la pharmacocinétique du pérampanel

Les inducteurs puissants du cytochrome P450, tels que la rifampicine et le millepertuis sont susceptibles de diminuer les concentrations du pérampanel et la possibilité d'augmentation des concentrations plasmatiques des métabolites réactifs en leur présence n'a pas été exclue. Le felbamate a diminué les concentrations de certains médicaments et pourrait également diminuer celles du pérampanel.

#### Effet des inhibiteurs du cytochrome P450 sur la pharmacocinétique du pérampanel

Chez des volontaires sains, un inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole (400 mg une fois par jour pendant 10 jours), a augmenté de 20 % l'ASC du pérampanel et a allongé de 15 % sa demi-vie (67,8 h contre 58,4 h). Des effets plus importants ne peuvent être exclus lorsque le pérampanel est associé à un inhibiteur du CYP3A ayant une demi-vie plus longue que le kétoconazole ou lorsque la durée du traitement par l'inhibiteur est plus longue.

#### 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.

#### Alcool

Les effets du pérampanel et ceux de l'alcool ont été additifs ou synergiques sur les activités nécessitant des capacités de réaction et de la vigilance, telles que l'aptitude à conduire, comme l'a montré une étude d'interaction pharmacodynamique menée chez des volontaires sains. L'administration répétée de pérampanel à raison de 12 mg/jour a augmenté les niveaux de colère, de désorientation et de dépression, tels que déterminés à l'aide de l'échelle POMS d'évaluation de l'humeur en 5 points (*Profile of Mood State*) (voir rubrique 5.1). Ces effets peuvent également être observés lorsque Fycompa est utilisé en association avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC).

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Une analyse pharmacocinétique de population de patients adolescents âgés de  $\geq 12$  ans et d'enfants âgés de 4 à 11 ans n'a mis en évidence aucune différence notable par rapport à la population adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer et contraception chez les hommes et les femmes

Fycompa n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, à moins d'une nécessité absolue. Fycompa peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs. Il est donc recommandé d'utiliser une méthode de contraception additionnelle non hormonale (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du pérampanel chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat à des doses entraînant une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Fycompa n'est pas recommandé pendant la grossesse.

## Allaitement

Les études menées chez des rates allaitantes ont mis en évidence l'excrétion du pérampanel et/ou de ses métabolites dans le lait (pour plus d'informations, voir rubrique 5.3). On ne sait pas si le pérampanel est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Fycompa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

## Fertilité

Dans l'étude de fertilité chez le rat, des cycles œstraux prolongés et irréguliers ont été observés chez les femelles recevant une dose élevée (30 mg/kg) ; ces changements n'ont toutefois pas altéré la fécondité et les premiers stades du développement embryonnaire. Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles (voir rubrique 5.3). L'effet du pérampanel sur la fécondité humaine n'a pas été établi.

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

Fycompa a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le pérampanel peut provoquer des sensations vertigineuses 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 jusqu'à ce qu'ils soient certains que le pérampanel n'altère par leur capacité à effectuer ces tâches (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles, 1 639 patients ont reçu le pérampanel, parmi lesquels 1 147 ont été traités pendant 6 mois et 703 pendant plus de 12 mois.

Dans les études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires, 114 patients ont reçu le pérampanel, parmi lesquels 68 ont été traités pendant 6 mois et 36 pendant plus de 12 mois.

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

Dans les études cliniques de phase III contrôlées menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) et 13,7 % (35/255) respectivement chez les patients randomisés pour recevoir le pérampanel aux doses recommandées de 4 mg, 8 mg et 12 mg/jour et de 1,4 % (6/442) chez les patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1$  % dans l'ensemble des groupes pérampanel et incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo) ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été des sensations vertigineuses et une somnolence.

Dans les études cliniques de phase III contrôlées menées chez des patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 4,9 % (4/81) chez les patients randomisés pour recevoir le pérampanel 8 mg et de 1,2 % (1/82) chez les patients du groupe placebo. L'effet indésirable le plus fréquent ( $\geq 2$  % dans le groupe pérampanel et incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été des sensations vertigineuses.

## Utilisation après la commercialisation

Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées en association avec le traitement par pérampanel (voir rubrique 4.4).

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables, identifiés par l'analyse de la base de données de sécurité complète des études cliniques menées avec Fycompa, sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les effets indésirables sont présentés selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Perte d'appétit Augmentation de l'appétit		
<b>Affections psychiatriques</b>		Agressivité Colère Anxiété Désorientation	Idées suicidaires Tentative de suicide	
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensation vertigineuse Somnolence	Ataxie Dysarthrie Troubles de l'équilibre Irritabilité		
<b>Affections oculaires</b>		Diplopie Vision trouble		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertige		
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausées		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)* Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Dorsalgies		
<b>Troubles généraux</b>		Trouble de la marche Fatigue		
<b>Investigations</b>		Prise de poids		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute		

\* Voir rubrique 4.4

#### Population pédiatrique

Selon la base de données des études cliniques incluant 196 adolescents traités par le pérampanel dans les études en double aveugle pour des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires, le profil de sécurité global chez les adolescents a été comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception de l'agressivité, qui était rapportée plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes.

Selon la base de données des études cliniques incluant 180 patients pédiatriques traités par pérampanel dans une étude multicentrique en ouvert, le profil de sécurité global chez les enfants a été comparable à celui établi pour les adolescents et les adultes, à l'exception de la somnolence, l'irritabilité, l'agressivité et l'agitation qui étaient rapportées plus fréquemment dans l'étude pédiatrique que dans les études menées chez les patients adolescents et adultes.

Les données disponibles chez les enfants n'ont mis en évidence aucun effet cliniquement significatif du pérampanel sur les paramètres de croissance et de développement, y compris le poids corporel, la taille, la fonction thyroïdienne, le taux de facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1), la fonction cognitive (telle qu'évaluée par le programme d'évaluation neuropsychologique d'Aldenkamp-Baker [ABNAS]), le comportement (tel qu'évalué par la liste de contrôle du comportement de l'enfant [CBCL]), et la dextérité (telle qu'évaluée par le test de la planche à trous Lafayette [Lafayette Grooved Pegboard Test, LGPT]). Cependant, les effets à long terme [au-delà de 1 an] sur l'apprentissage, l'intelligence, la croissance, la fonction endocrinienne et la puberté chez les enfants demeurent inconnus.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage volontaire ou accidentel ont été observés après la commercialisation du produit chez des patients pédiatriques avec des doses de pérampanel allant jusqu'à 36 mg et chez des patients adultes avec des doses allant jusqu'à 300 mg. Les effets indésirables observés comprenaient l'altération de l'état mental, l'agitation, un comportement agressif, le coma et une diminution du niveau de conscience. Les patients se sont rétablis sans séquelles.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les effets du pérampanel.

Un traitement symptomatique et de maintien des fonctions vitales, pouvant comprendre la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient est indiqué. Du fait de sa demi-vie longue, les effets provoqués par le pérampanel peuvent être prolongés. En raison de la faible clairance rénale, les mesures spécifiques telles qu'une diurèse forcée, une dialyse ou une hémoperfusion sont peu susceptibles d'être efficaces.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX22

#### Mécanisme d'action

Le pérampanel est le premier représentant de la classe des antagonistes sélectifs, non compétitifs des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA (acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC) et il est impliqué dans différents troubles neurologiques provoqués par une hyperexcitabilité neuronale. L'activation des récepteurs AMPA par le glutamate serait responsable de l'essentiel de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le cerveau. Dans les études *in vitro*, le pérampanel n'est pas entré en compétition avec l'AMPA pour la liaison aux récepteurs AMPA, mais la liaison du pérampanel a été déplacée par des antagonistes non compétitifs des récepteurs AMPA, ce qui indique que le pérampanel est un antagoniste non compétitif de ces récepteurs. *In vitro*, le pérampanel a inhibé l'augmentation du calcium intracellulaire induite par l'activation des récepteurs AMPA (mais pas celle induite par l'activation des récepteurs NMDA). *In vivo*, le pérampanel a significativement allongé la période de latence des crises d'épilepsie chez un modèle d'épilepsie induite par les récepteurs AMPA.

Le mécanisme précis par lequel le pérampanel exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

#### Effets pharmacodynamiques

Une analyse (d'efficacité) pharmacocinétique-pharmacodynamique a été réalisée à partir des données groupées issues de trois études d'efficacité dans les crises d'épilepsie partielles. De plus, une analyse (d'efficacité) pharmacocinétique-pharmacodynamique a été réalisée dans le cadre d'une étude d'efficacité dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires. Dans les deux analyses, l'exposition au pérampanel est corrélée à la diminution de la fréquence des crises.

#### *Fonctions psychomotrices*

Chez des volontaires sains, des doses uniques et répétées de 8 mg et 12 mg ont altéré les fonctions psychomotrices de façon dose-dépendante. Les effets du pérampanel sur des tâches complexes telles que la conduite de véhicules et les effets délétères de l'alcool ont été additifs ou synergiques. Les résultats des tests des fonctions psychomotrices sont revenus au niveau initial dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'administration de pérampanel.

#### *Fonction cognitive*

Dans une étude menée chez des volontaires sains afin d'évaluer les effets du pérampanel sur la vigilance et la mémoire, à l'aide d'une batterie de tests classique, aucun effet du pérampanel n'a été observé après l'administration de doses uniques ou répétées de pérampanel allant jusqu'à 12 mg/jour.

Dans une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients adolescents, il n'a pas été observé avec le pérampanel par rapport au placebo de modifications significatives de la fonction cognitive, évaluée par le score global de fonction cognitive de la batterie de tests du système d'évaluation informatisé Cognitive Drug Research (CDR). Dans la phase d'extension en ouvert, il n'a pas été observé de variations significatives du score global du système CDR après 52 semaines de traitement par le pérampanel (voir rubrique 5.1, Population pédiatrique).

Dans une étude non contrôlée en ouvert menée chez des patients pédiatriques, aucun changement cliniquement important de la fonction cognitive depuis l'inclusion, d'après l'évaluation ABNAS, n'a été observé à la suite du traitement par le pérampanel en association (voir rubrique 5.1, Population pédiatrique).

### *Vigilance et humeur*

Chez des volontaires sains ayant reçu de 4 à 12 mg/jour de pérampanel, les niveaux de vigilance (éveil) ont diminué de façon dose-dépendante. 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. L'administration de doses répétées de 12 mg/jour de pérampanel a également potentialisé les effets de l'alcool sur l'attention et la vigilance et augmenté les niveaux de colère, désorientation et dépression, déterminés à l'aide de l'échelle POMS d'évaluation de l'humeur en 5 points.

### *Électrophysiologie cardiaque*

Le pérampanel administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 12 mg n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QTc et n'a pas eu d'effet dose-dépendant ou cliniquement significatif sur la durée du complexe QRS.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Crises d'épilepsie partielles*

L'efficacité du pérampanel en association dans les crises d'épilepsie partielles a été établie par trois études multicentriques, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo, de 19 semaines chez des patients adultes et adolescents. Les patients présentaient des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire et non correctement contrôlées par un à trois médicaments antiépileptiques concomitants. Durant une période initiale de 6 semaines, les patients devaient présenter plus de cinq crises d'épilepsie, avec des périodes sans crise n'excédant pas 25 jours. Dans ces trois études cliniques, l'ancienneté moyenne de l'épilepsie était d'environ 21,06 ans. Entre 85,3 % et 89,1 % des patients prenaient deux à trois médicaments antiépileptiques concomitants avec ou sans stimulation concurrente du nerf pneumogastrique.

Deux études (études 304 et 305) ont été menées pour comparer les doses de 8 et 12 mg/jour de pérampanel à un placebo et la troisième étude (étude 306) pour comparer les doses de 2, 4 et 8 mg/jour de pérampanel à un placebo. Dans les trois études, après une phase initiale de 6 semaines avant la randomisation destinée à établir la fréquence initiale des crises d'épilepsie, les patients ont été randomisés et la posologie a été augmentée progressivement jusqu'à la dose attribuée par randomisation. Pendant la phase de titration des trois études, le traitement a été instauré à la dose de 2 mg/jour et la dose était augmentée chaque semaine par paliers de 2 mg/jour jusqu'à la dose cible. Les patients présentant des événements indésirables intolérables pouvaient poursuivre le traitement à la même dose ou recevoir une dose inférieure à la dose antérieure. Dans les trois études, la phase de titration a été suivie d'une phase d'entretien d'une durée de 13 semaines, au cours de laquelle les patients devaient recevoir une dose stable de pérampanel.

Les taux de répondeurs à 50 % (définis par une réduction de 50 % de la fréquence des crises) combinés ont été de 19 % pour le placebo, 29 % pour la dose de 4 mg, 35 % pour la dose de 8 mg et 35 % pour la dose de 12 mg. Un effet statistiquement significatif sur la diminution de la fréquence des crises au cours d'une période de 28 jours (entre la phase initiale et la phase de traitement) a été observé par rapport au groupe placebo avec le traitement par le pérampanel aux doses de 4 mg/jour (étude 306), 8 mg/jour (études 304, 305 et 306) et 12 mg/jour (études 304 et 305). Les taux de répondeurs à 50 % dans les groupes 4 mg, 8 mg et 12 mg ont été respectivement de 23,0 %, 31,5 % et 30,0 % en association avec des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et de 33,3 %, 46,5 % et 50,0 % lorsque le pérampanel était administré en association avec des médicaments antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. Ces études montrent que le pérampanel administré en association aux doses de 4 mg à 12 mg une fois par jour est significativement plus efficace que le placebo dans cette population.

Les données des études contrôlées contre placebo montrent une amélioration du contrôle des crises d'épilepsie avec la dose 4 mg de pérampanel une fois par jour et que ce bénéfice est majoré lorsque la dose est augmentée à 8 mg/jour. Dans la population globale, l'efficacité observée à la dose de 12 mg n'a pas été meilleure que celle observée à la dose de 8 mg. Un bénéfice de la dose de 12 mg a été



observé chez certains patients supportant bien la dose de 8 mg et lorsque la réponse clinique à cette dose était insuffisante. Une réduction cliniquement significative de la fréquence des crises par rapport au placebo a été obtenue dès la deuxième semaine de traitement lorsque les patients atteignaient une dose journalière de 4 mg.

Dans les études cliniques, 1,7 % à 5,8 % des patients traités par le pérampanel ont été libres de crises pendant la période d'entretien de 3 mois par rapport à 0 % à 1,0 % des patients recevant le placebo.

#### *Étude d'extension en ouvert*

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des patients ayant terminé les études randomisées menées chez les patients présentant des crises d'épilepsie partielles ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert (n = 1 186). Les patients ayant participé aux études randomisées ont reçu le pérampanel en relais pendant 16 semaines, suivies d'une période d'entretien au long cours ( $\geq 1$  an). La dose journalière moyenne était de 10,05 mg.

#### *Crises généralisées tonico-cloniques primaires*

L'efficacité du pérampanel en association chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie idiopathique généralisée présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) a été établie par une étude multicentrique, randomisée en double insu, contrôlée contre placebo (étude 332). Les patients éligibles traités par un à trois médicaments antiépileptiques à dose stable présentant au moins trois crises généralisées tonico-cloniques primaires pendant la période de pré-inclusion de 8 semaines ont été randomisés pour recevoir le pérampanel ou le placebo. La population était composée de 164 patients (pérampanel N = 82, placebo N = 82). La posologie était augmentée progressivement sur quatre semaines jusqu'à une dose cible de 8 mg par jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée et les patients ont été traités pendant 13 semaines supplémentaires au dernier palier de dose atteint à la fin de la période de titration. La durée totale de la période de traitement était de 17 semaines. Le médicament à l'étude était administré une fois par jour.

Le taux de répondeurs à 50 % (réduction de 50 % de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques primaires) pendant la période d'entretien a été significativement plus élevé dans le groupe pérampanel (58,0 %) que dans le groupe placebo (35,8 %) ( $P = 0,0059$ ). Le taux de répondeurs à 50 % a été de 22,2 % en association avec des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et de 69,4 % lorsque le pérampanel était administré en association avec des médicaments antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. Le nombre de patients traités par le pérampanel recevant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques était faible (n = 9). La variation en pourcentage médiane de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques primaires sur une période de 28 jours pendant les périodes de titration et d'entretien (combinées) par rapport à la période avant la randomisation a été plus importante avec le pérampanel (-76,5 %) qu'avec le placebo (-38,4 %) ( $P < 0,0001$ ). Pendant la période d'entretien de 3 mois, 30,9 % des patients (25/81) traités par le pérampanel ont été libres de crises généralisées tonico-cloniques primaires par rapport à 12,3 % des patients (10/81) recevant le placebo.

#### *Autres sous-types de crise généralisée idiopathique*

L'efficacité et la sécurité du pérampanel chez les patients présentant des crises myocloniques n'ont pas été établies. Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions.

L'efficacité du pérampanel dans le traitement des absences n'a pas été démontrée.

Dans l'étude 332, chez les patients présentant des crises GTCP et des crises myocloniques concomitantes, 16,7 % des patients (4/24) traités par le pérampanel ont été libres de crises par rapport à 13,0 % des patients (3/23) recevant le placebo. Chez les patients présentant des crises d'absence concomitantes, 22,2 % des patients (6/27) traités par le pérampanel ont été libres de crises par rapport à 12,1 % des patients (4/33) recevant le placebo. 23,5 % des patients (19/81) traités par le pérampanel ont été libres de tous les types de crises par rapport à 4,9 % des patients (4/81) recevant le placebo.

#### *Phase d'extension en ouvert*

Sur les 140 patients ayant terminé l'étude 332, 114 (81,4 %) sont entrés dans la phase d'extension. Les patients de l'étude randomisée ont reçu le pérampanel en relais pendant 6 semaines, suivies d'une

période d'entretien au long cours ( $\geq 1$  an). Dans la phase d'extension, 73,7 % (84/114) des patients reçoivent une dose journalière modale de pérampanel supérieure à 4 à 8 mg par jour et 16,7 % (19/114) une dose journalière modale supérieure à 8 à 12 mg par jour. Une diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises GTCP a été observée chez 65,9 % (29/44) des patients après un an de traitement pendant la phase d'extension (par rapport à leur fréquence de crises lors de l'inclusion avant le traitement par le pérampanel). Ces données concordaient avec celles de la variation en pourcentage de la fréquence des crises et ont montré que le taux de répondeurs à 50 % chez les patients présentant des crises GTCP était généralement stable au cours du temps de la semaine 26 environ jusqu'à la fin de l'année 2. Des résultats similaires ont été observés lorsque tous les types de crises et absences par rapport aux crises myocloniques ont été évalués au cours du temps.

#### *Relais par une monothérapie*

Dans une étude rétrospective de la pratique clinique, 51 patients atteints d'épilepsie qui recevaient le pérampanel en traitement en association ont changé pour le pérampanel en monothérapie. La majorité de ces patients avait des antécédents de crises d'épilepsie partielles. Parmi ces patients, 14 (27 %) sont revenus au traitement en association au cours des mois suivants. Trente-quatre (34) patients ont été suivis pendant au moins 6 mois et sur ceux-ci, 24 patients (71 %) sont restés sous pérampanel en monothérapie pendant au moins 6 mois. Dix (10) patients ont été suivis pendant au moins 18 mois et sur ceux-ci, 3 patients (30 %) sont restés sous pérampanel en monothérapie pendant au moins 18 mois.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Fycompa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'épilepsies résistantes au traitement (syndromes épileptiques idiopathiques liés à l'âge et syndromes épileptiques liés à la localisation) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage chez les adolescents et les patients pédiatriques).

Les trois études pivot de phase III en double insu, contrôlées contre placebo ont inclus 143 adolescents âgés de 12 à 18 ans. Les résultats chez ces adolescents ont été comparables à ceux observés dans la population adulte.

L'étude 332 a inclus 22 adolescents âgés de 12 à 18 ans. Les résultats chez ces adolescents ont été comparables à ceux observés dans la population adulte.

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 19 semaines, avec phase d'extension en ouvert (étude 235) a été menée pour évaluer les effets à court terme sur la fonction cognitive de Fycompa (dose cible allant de 8 à 12 mg une fois par jour) en traitement adjuvant chez 133 adolescents (Fycompa  $n = 85$ , placebo  $n = 48$ ) âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles mal contrôlées. La fonction cognitive était évaluée par le T-score global de fonction cognitive du système Cognitive Drug Research (CDR), qui est un score composite calculé à partir de 5 domaines testant la capacité d'attention, le maintien de l'attention, la qualité de la mémoire épisodique secondaire, la qualité de la mémoire de travail et la vitesse de rappel de l'information. La variation moyenne (écart-type, ET) du T-score global de fonction cognitive du système CDR à la fin de la période de traitement en double aveugle (19 semaines) par rapport au score initial était de 1,1 (7,14) dans le groupe placebo et de -1,0 (8,86) dans le groupe pérampanel, avec une différence des moyennes des moindres carrés (IC à 95 %) entre les groupes de traitement de -2,2 (-5,2 ; 0,8). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement ( $P = 0,145$ ). Les T-scores globaux de fonction cognitive du système CDR pour les groupes placebo et pérampanel étaient de 41,2 (10,7) et 40,8 (13,0) respectivement lors de l'inclusion. Chez les patients traités par le pérampanel dans la phase d'extension en ouvert ( $n = 112$ ), la variation moyenne (ET) du T-score global de fonction cognitive du système CDR à la fin de la période de traitement en ouvert (52 semaines) par rapport au score initial était de -1,0 (9,91). Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $P = 0,96$ ). Après une durée de traitement par le pérampanel allant jusqu'à 52 semaines ( $n = 114$ ), aucun effet sur la croissance osseuse n'a été observé. Il n'a pas

été observé d'effets sur le poids, la taille et le développement sexuel après une durée de traitement allant jusqu'à 104 semaines (n = 114).

Une étude non contrôlée en ouvert (étude 311) a été menée pour établir le lien entre exposition et efficacité du pérampanel en association chez 180 patients pédiatriques (âgés de 4 à 11 ans) présentant des crises partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires mal contrôlées. La posologie était augmentée progressivement sur 11 semaines jusqu'à une dose cible de 8 mg/jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée (sans dépasser 12 mg/jour) pour les patients n'utilisant pas de médicaments antiépileptiques concomitants inducteurs du CYP3A (carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine et phénytoïne), ou jusqu'à une dose de 12 mg/jour ou la dose maximale tolérée (sans dépasser 16 mg/jour) pour les patients utilisant un médicament antiépileptique concomitant inducteur du CYP3A. La dose de pérampanel atteinte au terme de la période de titration a été maintenue pendant 12 semaines (pour un total de 23 semaines d'exposition) à la fin de l'étude principale. Les patients qui sont entrés dans la phase d'extension ont été traités pendant 29 semaines supplémentaires, pour une durée d'exposition totale de 52 semaines.

Chez les patients présentant des crises partielles (n = 148 patients), la variation médiane de la fréquence des crises sur une période de 28 jours, le taux de répondeurs à 50 % ou plus, et le taux d'absence de crises après 23 semaines de traitement par pérampanel étaient respectivement de -40,1 %, 46,6 % (n = 69/148), et 11,5 % (n = 17/148) pour la totalité des crises partielles. Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 : n = 108 patients, -69,4 %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 : 62,0 %, n = 67/108), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 : 13,0 %, n = 14/108) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par pérampanel.

Dans un sous-groupe de patients atteints de crises partielles avec généralisation secondaire (n = 54 patients), les valeurs correspondantes étaient respectivement de -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54), et 18,5 % (n = 10/54) pour les crises généralisées tonico-cloniques secondaires. Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 : n = 41 patients, -73,8 %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 : 80,5 %, n = 33/41), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 : 24,4 %, n = 10/41) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par pérampanel.

Chez les patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (n = 22 patients, dont 19 patients âgés de 7-< 12 ans et 3 patients âgés de 4-< 7 ans), la variation médiane de la fréquence des crises sur une période de 28 jours, le taux de répondeurs à 50 % ou plus, et le taux d'absence de crises étaient respectivement de -69,2 %, 63,6 % (n = 14/22), et 54,5 % (n = 12/22). Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 : n = 13 patients, -100,0 %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 : 61,5 %, n = 8/13), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 : 38,5 %, n = 5/13) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par pérampanel. En raison du nombre très limité de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Des résultats similaires ont été obtenus dans un sous-groupe de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) (n = 19 patients, dont 17 patients âgés de 7-< 12 ans et 2 patients âgés de 4-< 7 ans) ; les valeurs correspondantes étaient respectivement de -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19), et 52,6 % (n = 10/19). Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 : n = 11 patients, -100,0 %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 : 54,5 %, n = 6/11), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 : 36,4 %, n = 4/11) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par pérampanel. En raison du nombre très limité de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du pérampanel a été étudiée chez des volontaires sains adultes (âgés de 18 à 79 ans), des adultes, adolescents et patients pédiatriques présentant des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonicocloniques primaires, des adultes atteints de la maladie de Parkinson, des adultes présentant une neuropathie diabétique, des adultes atteints de sclérose en plaques et des patients présentant une insuffisance hépatique.

### Absorption

Après administration orale, le pérampanel est facilement absorbé, sans signe d'effet de premier passage hépatique important. L'administration de comprimés de pérampanel avec un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet sur l'exposition plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) ou sur l'exposition totale ( $ASC_{0-inf}$ ) au pérampanel. Le  $t_{max}$  a été prolongé d'environ 1 heure par rapport à l'administration à jeun.

### Distribution

Les données des études *in vitro* indiquent que la liaison du pérampanel aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

Des études *in vitro* montrent 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*).

### Biotransformation

Le pérampanel est fortement métabolisé par oxydation primaire suivie d'une glucuroconjugaison. Les résultats d'une étude clinique menée chez des volontaires sains ayant reçu du pérampanel radiomarqué, confirmés par des études *in vitro* utilisant des CYP humains recombinants et des microsomes hépatiques humains, montrent que le métabolisme du pérampanel fait intervenir principalement le CYP3A.

Après l'administration de pérampanel radiomarqué, les métabolites du pérampanel n'ont été retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma.

### Élimination

Après l'administration d'une dose de pérampanel radiomarqué chez 8 volontaires sains adultes ou âgés, environ 30 % de la radioactivité récupérée ont été retrouvés dans les urines et 70 % dans les fèces. Dans les urines et les fèces, la radioactivité récupérée était essentiellement composée d'un mélange de métabolites oxydés et conjugués. Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données combinées de 19 études de phase I, la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) moyenne 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.

### Linéarité/non-linéarité

Une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique de pérampanel a été mise en évidence dans une analyse pharmacocinétique de population sur des données combinées issues de vingt études de phase I menées chez des volontaires sains qui recevaient des doses de pérampanel uniques ou répétées comprises entre 0,2 et 36 mg, d'une étude de phase II, de cinq études de phase III menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles qui recevaient du pérampanel à des doses comprises entre 2 et 16 mg/jour et deux études de phase III menées chez des patients

présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires qui recevaient du pérampnel à des doses comprises entre 2 et 14 mg/jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

Les paramètres pharmacocinétiques du pérampnel après administration d'une dose unique de 1 mg ont été évalués chez 12 patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B, respectivement) par rapport à 12 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. La clairance apparente moyenne du pérampnel libre était de 188 ml/min chez les patients présentant une insuffisance légère contre 338 ml/min chez les témoins appariés et de 120 ml/min ; chez les patients présentant une insuffisance modérée contre 392 ml/min chez les témoins appariés. Le  $t_{1/2}$  a été plus long chez les patients présentant une insuffisance légère (306 h contre 125 h) et chez les patients présentant une insuffisance modérée (295 h contre 139 h) que chez les volontaires sains appariés.

#### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du pérampnel n'a pas été évaluée de façon formelle chez les patients insuffisants rénaux. Le pérampnel est éliminé presque exclusivement par métabolisme suivi d'une excrétion rapide des métabolites ; les métabolites du pérampnel ne sont retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma. Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles ayant une clairance de la créatinine comprise entre 39 et 160 ml/min et qui recevaient le pérampnel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées contre placebo, la clairance du pérampnel n'a pas été influencée par la clairance de la créatinine. Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires qui recevaient le pérampnel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans le cadre d'une étude clinique contrôlée contre placebo, la clairance du pérampnel n'a pas été influencée par la clairance de la créatinine initiale.

#### *Sexe*

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles et recevant le pérampnel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant le pérampnel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées contre placebo, la clairance du pérampnel chez les femmes (0,54 l/h) a été plus faible de 18 % que chez les hommes (0,66 l/h).

#### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles (âgés de 12 à 74 ans) et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (âgés de 12 à 58 ans) et recevant le pérampnel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour ou 12 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées contre placebo, aucun effet significatif de l'âge sur la clairance du pérampnel n'a été observé. Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

Une analyse pharmacocinétique de population sur des données combinées obtenues auprès d'enfants âgés de 4 à 11 ans, d'adolescents âgés de  $\geq 12$  ans et d'adultes a montré que la clairance du pérampnel augmentait avec l'augmentation du poids corporel. Par conséquent, il est nécessaire d'adapter la posologie chez les enfants âgés de 4 à 11 ans dont le poids corporel est  $< 30$  kg (voir rubrique 4.2).

## Études d'interactions médicamenteuses

### *Évaluation in vitro des interactions médicamenteuses*

#### *Inhibition des enzymes du métabolisme des médicaments*

Dans des microsomes hépatiques humains, le pérampanel (30 µmol/l) a présenté un faible effet inhibiteur sur le CYP2C8 et sur l'UGT1A9 parmi les principaux cytochromes et glucuronosyltransférases hépatiques.

#### *Induction des enzymes du métabolisme des médicaments*

Par rapport aux témoins positifs (dont le phénobarbital et la rifampicine), le pérampanel a été un inducteur faible du CYP2B6 (30 µmol/l) et du CYP3A4/5 ( $\geq 3$  µmol/l) parmi les principaux CYP et UGT hépatiques dans des hépatocytes humains en culture.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Dans l'étude de fertilité chez le rat, des cycles œstraux prolongés et irréguliers ont été observés chez les femelles à la dose maximale tolérée (30 mg/kg) ; ces changements n'ont toutefois pas altéré la fécondité et les premiers stades du développement embryonnaire. Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles.

L'excrétion dans le lait a été mesurée chez les rates 10 jours après la mise bas. Les concentrations étaient maximales après une heure et représentaient 3,65 fois les concentrations plasmatiques.

Dans une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal chez le rat, il a été observé des conditions anormales de parturition et d'allaitement aux doses materno-toxiques et une augmentation de la mortinatalité dans la descendance. Le développement du comportement et des fonctions de reproduction des petits n'a pas été altéré, mais quelques paramètres du développement physique ont montré un certain retard, probablement secondaire aux effets pharmacologiques du pérampanel sur le SNC. Le passage à travers la barrière placentaire était relativement faible ; 0,09 % ou moins de la dose administrée a été détecté chez les fœtus.

Les données non cliniques ont révélé que le pérampanel n'est ni génotoxique ni cancérigène. Chez le rat et le singe, l'administration des doses maximales tolérées a entraîné des manifestations cliniques liées au mode d'action pharmacologique sur le SNC et une réduction du poids corporel à la fin de l'étude. Aucune modification imputable directement au pérampanel de la pathologie clinique ou de l'histopathologie n'a été observée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Fycompa 2 mg et 4 mg comprimés pelliculés

##### Noyau

Lactose monohydraté

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée

Povidone K-29/32

Stéarate de magnésium (E470b)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg comprimés pelliculés

Noyau

Lactose monohydraté  
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée  
Povidone K-29/32  
Cellulose microcristalline  
Stéarate de magnésium (E470b)

Fycompa 2 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose 2910  
Talc  
Macrogol 8000  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

Fycompa 4 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose 2910  
Talc  
Macrogol 8000  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)

Fycompa 6 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose 2910  
Talc  
Macrogol 8000  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)

Fycompa 8 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose 2910  
Talc  
Macrogol 8000  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

Fycompa 10 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose 2910  
Talc  
Macrogol 8000  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Laque aluminique d'indigotine (E132)

## Fycompa 12 mg comprimés pelliculés

### Pelliculage

Hypromellose 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxyde de titane (E171)

Laque aluminique d'indigotine (E132)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PVC/aluminium.

#### Fycompa 2 mg comprimés pelliculés

Boîte de 7 uniquement pour la première semaine de traitement, 28 et 98.

#### Fycompa 4 mg comprimés pelliculés

4 mg – boîtes de 7, 28, 84 et 98.

#### Fycompa 6 mg comprimés pelliculés

6 mg – boîtes de 7, 28, 84 et 98.

#### Fycompa 8 mg comprimés pelliculés

8 mg – boîtes de 7, 28, 84 et 98.

#### Fycompa 10 mg comprimés pelliculés

10 mg – boîtes de 7, 28, 84 et 98.

#### Fycompa 12 mg comprimés pelliculés

12 mg – boîtes de 7, 28, 84 et 98.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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



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

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne  
e-mail : medinfo\_de@eisai.net

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

EU/1/12/776/001-023

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

Date de première autorisation : 23 juillet 2012  
Date du dernier renouvellement : 6 avril 2017

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fycompa 0,5 mg/mL suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de suspension buvable contient 0,5 mg de pérampanel.

Chaque flacon de 340 mL contient 170 mg de pérampanel.

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de suspension buvable contient 175 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension blanche à blanc-cassé.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Fycompa (pérampanel) est indiqué en association dans le traitement des

- crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 4 ans et plus ;
- crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) chez les patients âgés de 7 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose de Fycompa doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient, afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque.

Le pérampanel sous forme de suspension doit être pris par voie orale, une fois par jour au coucher.

Il peut être pris au cours ou en dehors des repas, mais de préférence toujours dans les mêmes conditions. Le relais entre les formulations en comprimé et en suspension doit être effectué avec précaution (voir rubrique 5.2).

Le médecin doit prescrire la formulation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids et de la dose.

#### *Crises d'épilepsie partielles*

Le pérampanel aux doses de 4 mg/jour à 12 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.

Le tableau suivant présente une synthèse de la posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Adulte/adolescent (12 ans et plus)	Enfants (4 à 11 ans) ; pesant :		
		≥ 30 kg	20 à < 30 kg	< 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour (4 mL/jour)	2 mg/jour (4 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose d'entretien recommandée	4 à 8 mg/jour (8 à 16 mL/jour)	4 à 8 mg/jour (8 à 16 mL/jour)	4 à 6 mg/jour (8 à 12 mL/jour)	2 à 4 mg/jour (4 à 8 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	0,5 mg/jour (1 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose maximale recommandée	12 mg/jour (24 mL/jour)	12 mg/jour (24 mL/jour)	8 mg/jour (16 mL/jour)	6 mg/jour (12 mL/jour)

#### *Adultes et adolescents âgés de ≥ 12 ans*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour (4 mL/jour) jusqu'à atteindre 12 mg/jour (24 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 4 à 11 ans) pesant ≥ 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL/jour) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour (4 mL/jour) jusqu'à atteindre 12 mg/jour (24 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 4 à 11 ans) pesant entre 20 kg et < 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL/jour) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 6 mg/jour (12 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 6 mg/jour (12 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/jour (2 mL/jour) jusqu'à atteindre 8 mg/jour (16 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 4 à 11 ans) pesant < 20 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL/jour) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 2 mg/jour (4 mL/jour) à 4 mg/jour (8 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 4 mg/jour (8 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 0,5 mg/jour (1 mL/jour) jusqu'à atteindre 6 mg/jour (12 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Crises généralisées tonico-cloniques primaires*

Le pérampanel à une dose allant jusqu'à 8 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires.

Le tableau suivant présente une synthèse de la posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 7 ans et plus. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Adulte/adolescent (12 ans et plus)	Enfants (7 à 11 ans) ; pesant :		
		≥ 30 kg	20 à < 30 kg	< 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour (4 mL/jour)	2 mg/jour (4 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose d'entretien recommandée	Jusqu'à 8 mg/jour (Jusqu'à 16 mL/jour)	4 à 8 mg/jour (8 à 16 mL/jour)	4 à 6 mg/jour (8 à 12 mL/jour)	2 à 4 mg/jour (4 à 8 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	0,5 mg/jour (1 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose maximale recommandée	12 mg/jour (24 mL/jour)	12 mg/jour (24 mL/jour)	8 mg/jour (16 mL/jour)	6 mg/jour (12 mL/jour)

#### *Adultes et adolescents âgés de ≥ 12 ans*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien allant jusqu'à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose de 12 mg/jour (24 mL/jour), qui peut être efficace chez certains patients (voir rubrique 4.4). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 7 à 11 ans) pesant ≥ 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant

sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour (4 mL/jour) jusqu'à atteindre 12 mg/jour (24 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 7 à 11 ans) pesant entre 20 kg et < 30 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 6 mg/jour (12 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 6 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/jour (2 mL/jour) jusqu'à atteindre 8 mg/jour (16 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Enfants (de 7 à 11 ans) pesant < 20 kg*

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 2 mg/jour (4 mL/jour) à 4 mg/jour (8 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 4 mg/jour (8 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 0,5 mg/jour (1 mL/jour) jusqu'à atteindre 6 mg/jour (12 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

#### *Arrêt du traitement*

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement, afin de réduire le risque de crises d'épilepsie par effet rebond. Cependant, compte tenu de sa demi-vie longue et de la diminution lente des concentrations plasmatiques qui en résulte, le pérampanel peut être arrêté brutalement en cas d'absolue nécessité.

#### *Doses oubliées*

Une seule dose oubliée : compte tenu de la demi-vie longue 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 (3 semaines pour les patients ne recevant pas de médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel, 1 semaine pour les autres patients (voir rubrique 4.5)), il convient d'envisager la reprise du traitement à la dernière dose administrée.

Si un patient a arrêté le pérampanel pendant une période continue de plus de 5 demi-vies, il est conseillé de suivre les recommandations d'instauration du traitement initial indiquées ci-dessus.

#### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Les études cliniques de Fycompa dans l'épilepsie n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. L'analyse des données de sécurité de 905 patients âgés traités par le pérampanel (dans le cadre d'études en double insu menées dans des indications autres que l'épilepsie) n'a mis en évidence

aucune différence du profil de sécurité en fonction de l'âge. Couplés à l'absence de différence d'exposition au pérampanel liée à l'âge, ces résultats indiquent qu'aucune adaptation de la posologie n'est requise. Le pérampanel doit malgré tout être utilisé avec précaution chez les sujets âgés, en raison des interactions médicamenteuses éventuelles chez des patients polymédiqués (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients sous hémodialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Les augmentations de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent reposer sur la réponse et la tolérance cliniques. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement peut être instauré à la dose de 2 mg (4 mL). La dose doit être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) à intervalles d'au moins 2 semaines, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose de pérampanel ne doit pas dépasser 8 mg.

Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du pérampanel n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans l'indication des crises d'épilepsie partielles ou chez les enfants âgés de moins de 7 ans dans l'indication des crises généralisées tonico-cloniques primaires.

#### Mode d'administration

Fycompa doit être pris par voie orale.

Préparation : l'adaptateur à pression pour flacon (PIBA) qui est fourni dans la boîte doit être inséré fermement dans le goulot du flacon avant utilisation et rester en place pendant toute la durée d'utilisation du flacon. Insérer la seringue pour administration orale dans l'adaptateur, retourner le flacon et prélever la dose. Refermer le flacon avec le bouchon après chaque utilisation. Le bouchon s'adapte correctement lorsque l'adaptateur est en place.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

#### Idées suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des études randomisées contrôlées contre placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation des idées et comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec le pérampanel. Par conséquent, les patients (enfants, adolescents et adultes) doivent être surveillés afin de détecter les signes d'idées et de comportement suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées et de comportement suicidaires.

### Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), qui peuvent menacer le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées (fréquence indéterminée ; voir rubrique 4.8) en association avec le traitement par pérampanel.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes de réactions cutanées et doivent être étroitement surveillés.

Les symptômes d'un syndrome DRESS incluent généralement, mais pas exclusivement, une fièvre, une éruption cutanée associée à l'atteinte d'autres systèmes d'organes, une lymphadénopathie, des anomalies des tests hépatiques et une éosinophilie. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, telles qu'une fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présentes, même si l'éruption cutanée n'est pas évidente.

Les symptômes de SSJ incluent généralement, mais pas exclusivement, un décollement de la peau (nécrose /bulle épidermiques) < 10 %, un rash cutané érythémateux (confluent), une progression rapide, des lésions en cocarde atypiques et douloureuses et/ou des macules purpuriques largement disséminées ou un érythème étendu (confluent), une atteinte bulleuse/érosive touchant plus de 2 muqueuses.

Si des signes et des symptômes de ces réactions apparaissent, il convient d'arrêter immédiatement le pérampanel et d'envisager un autre traitement (le cas échéant).

En cas de réaction grave, telle qu'un SSJ ou un DRESS, lors de l'utilisation du pérampanel, le traitement ne doit être réinstauré chez le patient.

### Absences et crises myocloniques

Les absences et les crises myocloniques sont deux types courants de crises généralisées qui surviennent fréquemment chez les patients atteints d'EGI. D'autres médicaments antiépileptiques sont connus pour induire ou aggraver ces types de crises. Les patients présentant des crises myocloniques et des épilepsies d'absence doivent être surveillés pendant leur traitement par Fycompa.

### Troubles du système nerveux

Le pérampanel peut provoquer des sensations vertigineuses et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

### Contraceptifs hormonaux

Aux doses de 12 mg/jour, Fycompa peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs ; dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale additionnelle pendant le traitement par Fycompa (voir rubriques 4.5 et 4.6).

### Chutes

Il semble exister un risque accru de chutes, particulièrement chez les sujets âgés ; la raison sous-jacente n'est pas claire.

### Agressivité

Un comportement agressif et hostile a été décrit chez des patients traités par le pérampanel. Dans les essais cliniques, l'agressivité, la colère et l'irritabilité décrites étaient plus fréquentes chez les patients traités par le pérampanel aux fortes doses. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et disparaissaient spontanément ou avec un ajustement de la posologie. Cependant, des cas

d'intention de nuire à autrui, d'agression physique ou de comportement menaçant ont été observés chez certains patients (< 1 % dans les études cliniques sur le pérampanel). Des idées d'homicide ont été rapportées chez certains patients. Il convient de conseiller aux patients et à leurs aidants d'alerter immédiatement un professionnel de santé, en cas de changement important de l'humeur ou de comportement. La posologie du pérampanel doit être diminuée si ces symptômes surviennent et le traitement doit être arrêté immédiatement s'ils sont graves.

#### Risque d'utilisation abusive

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.

#### Médicaments antiépileptiques concomitants inducteurs du CYP3A

Les taux de réponse après ajout de pérampanel à doses fixes étaient inférieurs lorsque les patients recevaient un traitement concomitant par des médicaments antiépileptiques inducteurs de l'enzyme CYP3A (carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine) par rapport au taux de réponses des patients ayant reçu des médicaments antiépileptiques concomitants non inducteurs enzymatiques. La réponse du patient doit être surveillée lors du relais d'un médicament antiépileptique concomitant non inducteur par un médicament antiépileptique inducteur enzymatique et vice versa. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 2 mg/jour (voir rubrique 4.2).

#### Autres médicaments concomitants (non antiépileptiques) inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450

La réponse clinique et la tolérance des patients doivent être suivies étroitement lors de l'ajout ou du retrait d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450, car les concentrations plasmatiques du pérampanel peuvent être diminuées ou augmentées ; il est possible que la dose de pérampanel doive être ajustée en conséquence.

#### Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité (principalement une élévation des enzymes hépatiques) ont été rapportés avec l'utilisation du pérampanel en association avec d'autres antiépileptiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques, une surveillance de la fonction hépatique doit être envisagée.

#### Excipients

##### *Intolérance au fructose*

Fycompa contient du sorbitol (E420). Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

La prudence s'impose en cas d'association de Fycompa suspension buvable avec d'autres médicaments antiépileptiques contenant du sorbitol, car l'absorption de certains médicaments peut être affectée en cas d'ingestion d'une dose combinée de plus d'un gramme de sorbitol.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Fycompa n'est pas considéré comme étant un inducteur ou inhibiteur puissant des isoenzymes du cytochrome P450 ou des UDP-glucuronosyltransférases [UGT] (voir rubrique 5.2).

#### Contraceptifs hormonaux

Chez des femmes en bonne santé, l'administration concomitante de Fycompa à la dose de 12 mg (mais pas de 4 ou 8 mg/jour) pendant 21 jours et d'un contraceptif oral combiné a diminué



l'exposition au lévonorgestrel (les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC ont été diminuées chacune de 40 %). L'ASC de l'éthinylestradiol n'a pas été modifiée par Fycompa à la dose de 12 mg, tandis que sa  $C_{max}$  a été diminuée de 18 %. Par conséquent, il convient de prendre en compte le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs chez les femmes ayant besoin de 12 mg/jour de Fycompa et de leur demander d'utiliser un autre moyen de contraception fiable additionnel (dispositif intra-utérin, préservatif) (voir rubrique 4.4).

#### Interactions entre Fycompa et les autres médicaments antiépileptiques

Les interactions éventuelles entre Fycompa et d'autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées lors des études cliniques. Une analyse pharmacocinétique de population de trois études de phase III combinées menées chez des patients adultes et adolescents présentant des crises d'épilepsie partielles a été réalisée pour évaluer l'effet de Fycompa (jusqu'à 12 mg une fois par jour) sur la pharmacocinétique d'autres médicaments antiépileptiques. L'effet des médicaments antiépileptiques concomitants sur la clairance du pérampanel a été évalué dans une autre analyse pharmacocinétique de population sur des données combinées issues de vingt études de phase I menées chez des volontaires sains, avec des doses de Fycompa allant jusqu'à 36 mg, d'une étude de phase II et de six études de phase III menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles ou des crises généralisées tonicocloniques primaires, avec des doses de Fycompa allant jusqu'à 16 mg une fois par jour. Le tableau ci-dessous présente une synthèse de l'effet de ces interactions sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre.

<b>Médicament antiépileptique coadministré</b>	<b>Effet du médicament antiépileptique sur la concentration de Fycompa</b>	<b>Effet de Fycompa sur la concentration du médicament antiépileptique</b>
Carbamazépine	Diminution d'un facteur 3	Diminution < 10 %
Clobazam	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Clonazépam	Pas d'effet	Pas d'effet
Lamotrigine	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Lévétiracétam	Pas d'effet	Pas d'effet
Oxcarbazépine	Diminution d'un facteur 2	Augmentation de 35 % <sup>1)</sup>
Phénobarbital	Diminution de 20 %	Pas d'effet
Phénytoïne	Diminution d'un facteur 2	Pas d'effet
Topiramate	Diminution de 20 %	Pas d'effet
Acide valproïque	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Zonisamide	Pas d'effet	Pas d'effet

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

Selon les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles et de patients présentant des crises généralisées tonicocloniques primaires, la clairance totale de Fycompa a augmenté lors de l'administration concomitante de carbamazépine (multiplication par 3) et de phénytoïne ou d'oxcarbazépine (multiplication par 2), qui sont des inducteurs connus des enzymes du métabolisme (voir rubrique 5.2). 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 traitement d'un patient. Le clonazépam, le lévétiracétam, le phénobarbital, le topiramate, le zonisamide, le clobazam, la lamotrigine et l'acide valproïque n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la clairance de Fycompa.

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles, Fycompa n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la clairance du clonazépam, du lévétiracétam, du phénobarbital, de la phénytoïne, du topiramate, du zonisamide, de la carbamazépine, du clobazam, de la lamotrigine et de l'acide valproïque à la plus forte dose de pérampanel évaluée (12 mg/jour).

Le pérampanel a diminué de 26 % la clairance de l'oxcarbazépine. L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée en métabolite actif, la monohydroxycarbazépine, par les réductases cytosoliques. L'effet du pérampanel sur les concentrations de la monohydroxycarbazépine n'est pas connu.

La dose du pérampanel est déterminée par l'effet clinique indépendamment des autres médicaments antiépileptiques.

Effet du pérampanel sur les substrats du CYP3A

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

Effet des inducteurs du cytochrome P450 sur la pharmacocinétique du pérampanel

Les inducteurs puissants du cytochrome P450, tels que la rifampicine et le millepertuis sont susceptibles de diminuer les concentrations du pérampanel et la possibilité d'augmentation des concentrations plasmatiques des métabolites réactifs en leur présence n'a pas été exclue. Le felbamate a diminué les concentrations de certains médicaments et pourrait également diminuer celles du pérampanel.

Effet des inhibiteurs du cytochrome P450 sur la pharmacocinétique du pérampanel

Chez des volontaires sains, un inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole (400 mg une fois par jour pendant 10 jours), a augmenté de 20 % l'ASC du pérampanel et a allongé de 15 % sa demi-vie (67,8 h contre 58,4 h). Des effets plus importants ne peuvent être exclus lorsque le pérampanel est associé à un inhibiteur du CYP3A ayant une demi-vie plus longue que le kétoconazole ou lorsque la durée du traitement par l'inhibiteur est plus longue.

*Lévodopa*

Chez des volontaires sains, Fycompa (4 mg une fois par jour pendant 19 jours) n'a pas eu d'effet sur la C<sub>max</sub> ou l'ASC de la lévodopa.

Alcool

Les effets du pérampanel et ceux de l'alcool ont été additifs ou synergiques sur les activités nécessitant des capacités de réaction et de la vigilance, telles que l'aptitude à conduire, comme l'a montré une étude d'interaction pharmacodynamique menée chez des volontaires sains. L'administration répétée de pérampanel à raison de 12 mg/jour a augmenté les niveaux de colère, de désorientation et de dépression, tels que déterminés à l'aide de l'échelle POMS d'évaluation de l'humeur en 5 points (*Profile of Mood State*) (voir rubrique 5.1). Ces effets peuvent également être observés lorsque Fycompa est utilisé en association avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Une analyse pharmacocinétique de population de patients adolescents âgés de  $\geq 12$  ans et d'enfants âgés de 4 à 11 ans n'a mis en évidence aucune différence notable par rapport à la population adulte.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Femmes en âge de procréer et contraception chez les hommes et les femmes

Fycompa n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, à moins d'une nécessité absolue. Fycompa peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux

contenant des progestatifs. Il est donc recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale additionnelle (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du pérampanel chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat à des doses entraînant une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Fycompa n'est pas recommandé pendant la grossesse.

### Allaitement

Les études menées chez des rates allaitantes ont mis en évidence l'excrétion du pérampanel et/ou de ses métabolites dans le lait (pour plus d'informations, voir rubrique 5.3). On ne sait pas si le pérampanel est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Fycompa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Dans l'étude de fertilité chez le rat, des cycles œstraux prolongés et irréguliers ont été observés chez les femelles recevant une dose élevée (30 mg/kg) ; ces changements n'ont toutefois pas altéré la fécondité et les premiers stades du développement embryonnaire. Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles (voir rubrique 5.3). L'effet du pérampanel sur la fécondité humaine n'a pas été établi.

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

Fycompa a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le pérampanel peut provoquer des sensations vertigineuses 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 jusqu'à ce qu'ils soient certains que le pérampanel n'altère par leur capacité à effectuer ces tâches (voir rubriques 4.4 et 4.5).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles, 1 639 patients ont reçu le pérampanel, parmi lesquels 1 147 ont été traités pendant 6 mois et 703 pendant plus de 12 mois.

Dans les études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients présentant des crises généralisées tonicocloniques primaires, 114 patients ont reçu le pérampanel, parmi lesquels 68 ont été traités pendant 6 mois et 36 pendant plus de 12 mois.

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

Dans les études cliniques de phase III contrôlées menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) et 13,7 % (35/255) respectivement chez les patients randomisés pour recevoir le pérampanel aux doses recommandées de 4 mg, 8 mg et 12 mg/jour et de 1,4 % (6/442) chez les patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1$  % dans l'ensemble des groupes pérampanel et incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo) ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été des sensations vertigineuses et une somnolence.

Dans les études cliniques de phase III contrôlées menées chez des patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 4,9 % (4/81) chez les patients randomisés pour recevoir le pérampantel 8 mg et de 1,2 % (1/82) chez les patients du groupe placebo. L'effet indésirable le plus fréquent ( $\geq 2\%$  dans le groupe pérampantel et incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été des sensations vertigineuses.

#### Utilisation après la commercialisation

Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées en association avec le traitement par pérampantel (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables, identifiés par l'analyse de la base de données de sécurité complète des études cliniques menées avec Fycompa, sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les effets indésirables sont présentés selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Perte d'appétit Augmentation de l'appétit		
<b>Affections psychiatriques</b>		Agressivité Colère Anxiété Désorientation	Idées suicidaires Tentative de suicide	
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensation vertigineuse Somnolence	Ataxie Dysarthrie Troubles de l'équilibre Irritabilité		
<b>Affections oculaires</b>		Diplopie Vision trouble		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertige		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)* Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausées		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Dorsalgies		
<b>Troubles généraux</b>		Trouble de la marche Fatigue		
<b>Investigations</b>		Prise de poids		
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		Chute		

\* Voir rubrique 4.4

#### Population pédiatrique

Selon la base de données des études cliniques incluant 196 adolescents traités par le pérampanel dans les études en double aveugle pour des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires, le profil de sécurité global chez les adolescents a été comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception de l'agressivité, qui était rapportée plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes.

Selon la base de données des études cliniques incluant 180 patients pédiatriques traités par pérampanel dans une étude multicentrique en ouvert, le profil de sécurité global chez les enfants a été comparable à celui établi pour les adolescents et les adultes, à l'exception de la somnolence, l'irritabilité, l'agressivité et l'agitation qui étaient signalées plus fréquemment dans l'étude pédiatrique que dans les études menées chez les patients adolescents et adultes.

Les données disponibles chez les enfants n'ont mis en évidence aucun effet cliniquement significatif du pérampanel sur les paramètres de croissance et de développement, y compris le poids corporel, la taille, la fonction thyroïdienne, le taux de facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1), la fonction cognitive (telle qu'évaluée par le programme d'évaluation neuropsychologique d'Aldenkamp-Baker [ABNAS]), le comportement (tel qu'évalué par la liste de contrôle du comportement de l'enfant [CBCL]), et la dextérité (telle qu'évaluée par le test de la planche à trous Lafayette [Lafayette Grooved Pegboard Test, LGPT]). Cependant, les effets à long terme [au-delà de 1 an] sur l'apprentissage, l'intelligence, la croissance, la fonction endocrinienne et la puberté chez les enfants demeurent inconnus.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage volontaire ou accidentel ont été observés après la commercialisation du produit chez des patients pédiatriques avec des doses de pérampanel allant jusqu'à 36 mg et chez des patients adultes avec des doses allant jusqu'à 300 mg. Les effets indésirables observés comprenaient l'altération de l'état mental, l'agitation, un comportement agressif, le coma et une diminution du niveau de conscience. Les patients se sont rétablis sans séquelles.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les effets du pérampanel.

Un traitement symptomatique et de maintien des fonctions vitales, pouvant comprendre la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient est indiqué. Du fait de sa demi-vie longue, les effets provoqués par le pérampnel peuvent être prolongés. En raison de la faible clairance rénale, les mesures spécifiques telles qu'une diurèse forcée, une dialyse ou une hémoperfusion sont peu susceptibles d'être efficaces.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX22

#### Mécanisme d'action

Le pérampnel est le premier représentant de la classe des antagonistes sélectifs, non compétitifs des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA (acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC) et il est impliqué dans différents troubles neurologiques provoqués par une hyperexcitabilité neuronale. L'activation des récepteurs AMPA par le glutamate serait responsable de l'essentiel de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le cerveau. Dans les études *in vitro*, le pérampnel n'est pas entré en compétition avec l'AMPA pour la liaison aux récepteurs AMPA, mais la liaison du pérampnel a été déplacée par des antagonistes non compétitifs des récepteurs AMPA, ce qui indique que le pérampnel est un antagoniste non compétitif de ces récepteurs. *In vitro*, le pérampnel a inhibé l'augmentation du calcium intracellulaire induite par l'activation des récepteurs AMPA (mais pas celle induite par l'activation des récepteurs NMDA). *In vivo*, le pérampnel a significativement allongé la période de latence des crises d'épilepsie chez un modèle d'épilepsie induite par les récepteurs AMPA.

Le mécanisme précis par lequel le pérampnel exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

#### Effets pharmacodynamiques

Une analyse (d'efficacité) pharmacocinétique-pharmacodynamique a été réalisée à partir des données groupées issues de trois études d'efficacité dans les crises d'épilepsie partielles. De plus, une analyse (d'efficacité) pharmacocinétique-pharmacodynamique a été réalisée dans le cadre d'une étude d'efficacité dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires. Dans les deux analyses, l'exposition au pérampnel est corrélée à la diminution de la fréquence des crises.

#### *Fonctions psychomotrices*

Chez des volontaires sains, des doses uniques et répétées de 8 mg et 12 mg ont altéré les fonctions psychomotrices de façon dose-dépendante. Les effets du pérampnel sur des tâches complexes telles que la conduite de véhicules et les effets délétères de l'alcool ont été additifs ou synergiques. Les résultats des tests des fonctions psychomotrices sont revenus au niveau initial dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'administration de pérampnel.

#### *Fonction cognitive*

Dans une étude menée chez des volontaires sains afin d'évaluer les effets du pérampnel sur la vigilance et la mémoire, à l'aide d'une batterie de tests classique, aucun effet du pérampnel n'a été observé après l'administration de doses uniques ou répétées de pérampnel allant jusqu'à 12 mg/jour.

Dans une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients adolescents, il n'a pas été observé avec le pérampnel par rapport au placebo de modifications significatives de la fonction cognitive, évaluée par le score global de fonction cognitive de la batterie de tests du système d'évaluation informatisé Cognitive Drug Research (CDR). Dans la phase d'extension en ouvert, il n'a pas été

observé de variations significatives du score global du système CDR après 52 semaines de traitement par le pérampanel (voir rubrique 5.1, Population pédiatrique).

Dans une étude non contrôlée en ouvert menée chez des patients pédiatriques, aucun changement cliniquement important de la fonction cognitive depuis l'inclusion, d'après l'évaluation ABNAS, n'a été observé à la suite du traitement par le pérampanel en association (voir rubrique 5.1, Population pédiatrique).

#### *Vigilance et humeur*

Chez des volontaires sains ayant reçu de 4 à 12 mg/jour de pérampanel, les niveaux de vigilance (éveil) ont diminué de façon dose-dépendante. 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. L'administration de doses répétées de 12 mg/jour de pérampanel a également potentialisé les effets de l'alcool sur l'attention et la vigilance et augmenté les niveaux de colère, désorientation et dépression, déterminés à l'aide de l'échelle POMS d'évaluation de l'humeur en 5 points.

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Le pérampanel administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 12 mg n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QTc et n'a pas eu d'effet dose-dépendant ou cliniquement significatif sur la durée du complexe QRS.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Crises d'épilepsie partielles*

L'efficacité du pérampanel en association dans les crises d'épilepsie partielles a été établie par trois études multicentriques, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo, de 19 semaines chez des patients adultes et adolescents. Les patients présentaient des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire et non correctement contrôlées par un à trois médicaments antiépileptiques concomitants. Durant une période initiale de 6 semaines, les patients devaient présenter plus de cinq crises d'épilepsie, avec des périodes sans crise n'excédant pas 25 jours. Dans ces trois études cliniques, l'ancienneté moyenne de l'épilepsie était d'environ 21,06 ans. Entre 85,3 % et 89,1 % des patients prenaient deux à trois médicaments antiépileptiques concomitants avec ou sans stimulation concurrente du nerf pneumogastrique.

Deux études (études 304 et 305) ont été menées pour comparer les doses de 8 et 12 mg/jour de pérampanel à un placebo et la troisième étude (étude 306) pour comparer les doses de 2, 4 et 8 mg/jour de pérampanel à un placebo. Dans les trois études, après une phase initiale de 6 semaines avant la randomisation destinée à établir la fréquence initiale des crises d'épilepsie, les patients ont été randomisés et la posologie a été augmentée progressivement jusqu'à la dose attribuée par randomisation. Pendant la phase de titration des trois études, le traitement a été instauré à la dose de 2 mg/jour et la dose était augmentée chaque semaine par paliers de 2 mg/jour jusqu'à la dose cible. Les patients présentant des événements indésirables intolérables pouvaient poursuivre le traitement à la même dose ou recevoir une dose inférieure à la dose antérieure. Dans les trois études, la phase de titration a été suivie d'une phase d'entretien d'une durée de 13 semaines, au cours de laquelle les patients devaient recevoir une dose stable de pérampanel.

Les taux de répondeurs à 50 % (définis par une réduction de 50 % de la fréquence des crises) combinés ont été de 19 % pour le placebo, 29 % pour la dose de 4 mg, 35 % pour la dose de 8 mg et 35 % pour la dose de 12 mg. Un effet statistiquement significatif sur la diminution de la fréquence des crises au cours d'une période de 28 jours (entre la phase initiale et la phase de traitement) a été observé par rapport au groupe placebo avec le traitement par le pérampanel aux doses de 4 mg/jour (étude 306), 8 mg/jour (études 304, 305 et 306) et 12 mg/jour (études 304 et 305). Les taux de répondeurs à 50 % dans les groupes 4 mg, 8 mg et 12 mg ont été respectivement de 23,0 %, 31,5 % et 30,0 % en association avec des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et de 33,3 %, 46,5 % et 50,0 % lorsque le pérampanel était administré en association avec des médicaments antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. Ces études montrent que le pérampanel administré en

association aux doses de 4 mg à 12 mg une fois par jour est significativement plus efficace que le placebo dans cette population.

Les données des études contrôlées contre placebo montrent une amélioration du contrôle des crises d'épilepsie avec la dose 4 mg de pérampanel une fois par jour et que ce bénéfice est majoré lorsque la dose est augmentée à 8 mg/jour. Dans la population globale, l'efficacité observée à la dose de 12 mg n'a pas été meilleure que celle observée à la dose de 8 mg. Un bénéfice de la dose de 12 mg a été observé chez certains patients supportant bien la dose de 8 mg et lorsque la réponse clinique à cette dose était insuffisante. Une réduction cliniquement significative de la fréquence des crises par rapport au placebo a été obtenue dès la deuxième semaine de traitement lorsque les patients atteignaient une dose journalière de 4 mg.

Dans les études cliniques, 1,7 % à 5,8 % des patients traités par le pérampanel ont été libres de crises pendant la période d'entretien de 3 mois par rapport à 0 % à 1,0 % des patients recevant le placebo.

#### *Étude d'extension en ouvert*

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des patients ayant terminé les études randomisées menées chez les patients présentant des crises d'épilepsie partielles ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert (n = 1 186). Les patients ayant participé aux études randomisées ont reçu le pérampanel en relais pendant 16 semaines, suivies d'une période d'entretien au long cours ( $\geq 1$  an). La dose journalière moyenne était de 10,05 mg.

#### *Crises généralisées tonico-cloniques primaires*

L'efficacité du pérampanel en association chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie idiopathique généralisée présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) a été établie par une étude multicentrique, randomisée en double insu, contrôlée contre placebo (étude 332). Les patients éligibles traités par un à trois médicaments antiépileptiques à dose stable présentant au moins trois crises généralisées tonico-cloniques primaires pendant la période de pré-inclusion de 8 semaines ont été randomisés pour recevoir le pérampanel ou le placebo. La population était composée de 164 patients (pérampanel N = 82, placebo N = 82). La posologie était augmentée progressivement sur quatre semaines jusqu'à une dose cible de 8 mg par jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée et les patients ont été traités pendant 13 semaines supplémentaires au dernier palier de dose atteint à la fin de la période de titration. La durée totale de la période de traitement était de 17 semaines. Le médicament à l'étude était administré une fois par jour.

Le taux de répondeurs à 50 % (réduction de 50 % de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques primaires) pendant la période d'entretien a été significativement plus élevé dans le groupe pérampanel (58,0 %) que dans le groupe placebo (35,8 %) ( $P = 0,0059$ ). Le taux de répondeurs à 50 % a été de 22,2 % en association avec des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et de 69,4 % lorsque le pérampanel était administré en association avec des médicaments antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. Le nombre de patients traités par le pérampanel recevant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques était faible (n = 9). La variation en pourcentage médiane de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques primaires sur une période de 28 jours pendant les périodes de titration et d'entretien (combinées) par rapport à la période avant la randomisation a été plus importante avec le pérampanel (-76,5 %) qu'avec le placebo (-38,4 %) ( $P < 0,0001$ ). Pendant la période d'entretien de 3 mois, 30,9 % des patients (25/81) traités par le pérampanel ont été libres de crises généralisées tonico-cloniques primaires par rapport à 12,3 % des patients (10/81) recevant le placebo.

#### *Autres sous-types de crise généralisée idiopathique*

L'efficacité et la sécurité du pérampanel chez les patients présentant des crises myocloniques n'ont pas été établies. Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions.

L'efficacité du pérampanel dans le traitement des absences n'a pas été démontrée.

Dans l'étude 332, chez les patients présentant des crises GTCP et des crises myocloniques concomitantes, 16,7 % des patients (4/24) traités par le pérampanel ont été libres de crises par rapport à 13,0 % des patients (3/23) recevant le placebo. Chez les patients présentant des crises d'absence



concomitantes, 22,2 % des patients (6/27) traités par le pérampanel ont été libres de crises par rapport à 12,1 % des patients (4/33) recevant le placebo. 23,5 % des patients (19/81) traités par le pérampanel ont été libres de tous les types de crises par rapport à 4,9 % des patients (4/81) recevant le placebo.

#### *Phase d'extension en ouvert*

Sur les 140 patients ayant terminé l'étude 332, 114 (81,4 %) sont entrés dans la phase d'extension. Les patients de l'étude randomisée ont reçu le pérampanel en relais pendant 6 semaines, suivies d'une période d'entretien au long cours ( $\geq 1$  an). Dans la phase d'extension, 73,7 % (84/114) des patients reçoivent une dose journalière modale de pérampanel supérieure à 4 à 8 mg par jour et 16,7 % (19/114) une dose journalière modale supérieure à 8 à 12 mg par jour. Une diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises GTCP a été observée chez 65,9 % (29/44) des patients après un an de traitement pendant la phase d'extension (par rapport à leur fréquence de crises lors de l'inclusion avant le traitement par le pérampanel). Ces données concordaient avec celles de la variation en pourcentage de la fréquence des crises et ont montré que le taux de répondeurs à 50 % chez les patients présentant des crises GTCP était généralement stable au cours du temps de la semaine 26 environ jusqu'à la fin de l'année 2. Des résultats similaires ont été observés lorsque tous les types de crises et absences par rapport aux crises myocloniques ont été évalués au cours du temps.

#### *Relais par une monothérapie*

Dans une étude rétrospective de la pratique clinique, 51 patients atteints d'épilepsie qui recevaient le pérampanel en traitement en association ont changé pour le pérampanel en monothérapie. La majorité de ces patients avait des antécédents de crises d'épilepsie partielles. Parmi ces patients, 14 (27 %) sont revenus au traitement en association au cours des mois suivants. Trente-quatre (34) patients ont été suivis pendant au moins 6 mois et sur ceux-ci, 24 patients (71 %) sont restés sous pérampanel en monothérapie pendant au moins 6 mois. Dix (10) patients ont été suivis pendant au moins 18 mois et sur ceux-ci, 3 patients (30 %) sont restés sous pérampanel en monothérapie pendant au moins 18 mois.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Fycompa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'épilepsies résistantes au traitement (syndromes épileptiques idiopathiques liés à l'âge et syndromes épileptiques liés à la localisation) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage chez les adolescents et les patients pédiatriques).

Les trois études pivot de phase III en double insu, contrôlées contre placebo ont inclus 143 adolescents âgés de 12 à 18 ans. Les résultats chez ces adolescents ont été comparables à ceux observés dans la population adulte.

L'étude 332 a inclus 22 adolescents âgés de 12 à 18 ans. Les résultats chez ces adolescents ont été comparables à ceux observés dans la population adulte.

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 19 semaines, avec phase d'extension en ouvert (étude 235) a été menée pour évaluer les effets à court terme sur la fonction cognitive de Fycompa (dose cible allant de 8 à 12 mg une fois par jour) en traitement adjuvant chez 133 adolescents (Fycompa n = 85, placebo n = 48) âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles mal contrôlées. La fonction cognitive était évaluée par le T-score global de fonction cognitive du système Cognitive Drug Research (CDR), qui est un score composite calculé à partir de 5 domaines testant la capacité d'attention, le maintien de l'attention, la qualité de la mémoire épisodique secondaire, la qualité de la mémoire de travail et la vitesse de rappel de l'information. La variation moyenne (écart-type, ET) du T-score global de fonction cognitive du système CDR à la fin de la période de traitement en double aveugle (19 semaines) par rapport au score initial était de 1,1 (7,14) dans le groupe placebo et de -1,0 (8,86) dans le groupe pérampanel, avec une différence des moyennes des moindres carrés (IC à 95 %) entre les groupes de traitement de -2,2 (-5,2 ; 0,8). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de

traitement ( $P = 0,145$ ). Les T-scores globaux de fonction cognitive du système CDR pour les groupes placebo et pérampnel étaient de 41,2 (10,7) et 40,8 (13,0) respectivement lors de l'inclusion. Chez les patients traités par le pérampnel dans la phase d'extension en ouvert ( $n = 112$ ), la variation moyenne (ET) du T-score global de fonction cognitive du système CDR à la fin de la période de traitement en ouvert (52 semaines) par rapport au score initial était de  $-1,0$  (9,91). Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $P = 0,96$ ). Après une durée de traitement par le pérampnel allant jusqu'à 52 semaines ( $n = 114$ ), aucun effet sur la croissance osseuse n'a été observé. Il n'a pas été observé d'effets sur le poids, la taille et le développement sexuel après une durée de traitement allant jusqu'à 104 semaines ( $n = 114$ ).

Une étude non contrôlée en ouvert (étude 311) a été menée pour établir le lien entre exposition et efficacité du pérampnel en association chez 180 patients pédiatriques (âgés de 4 à 11 ans) présentant des crises partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires mal contrôlées. La posologie était augmentée progressivement sur 11 semaines jusqu'à une dose cible de 8 mg/jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée (sans dépasser 12 mg/jour) pour les patients n'utilisant pas de médicaments antiépileptiques concomitants inducteurs du CYP3A (carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine et phénytoïne), ou jusqu'à une dose de 12 mg/jour ou la dose maximale tolérée (sans dépasser 16 mg/jour) pour les patients utilisant un médicament antiépileptique concomitant inducteur du CYP3A. La dose de pérampnel atteinte au terme de la période de titration a été maintenue pendant 12 semaines (pour un total de 23 semaines d'exposition) à la fin de l'étude principale. Les patients qui sont entrés dans la phase d'extension ont été traités pendant 29 semaines supplémentaires, pour une durée d'exposition totale de 52 semaines.

Chez les patients présentant des crises partielles ( $n = 148$  patients), la variation médiane de la fréquence des crises sur une période de 28 jours, le taux de répondeurs à 50 % ou plus, et le taux d'absence de crises après 23 semaines de traitement par pérampnel étaient respectivement de  $-40,1$  %,  $46,6$  % ( $n = 69/148$ ), et  $11,5$  % ( $n = 17/148$ ) pour la totalité des crises partielles. Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 :  $n = 108$  patients,  $-69,4$  %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 :  $62,0$  %,  $n = 67/108$ ), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 :  $13,0$  %,  $n = 14/108$ ) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par pérampnel.

Dans un sous-groupe de patients atteints de crises partielles avec généralisation secondaire, les valeurs correspondantes étaient respectivement de  $-58,7$  %,  $64,8$  % ( $n = 35/54$ ), et  $18,5$  % ( $n = 10/54$ ) pour les crises généralisées tonico-cloniques secondaires. Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 :  $n = 41$  patients,  $-73,8$  %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 :  $80,5$  %,  $n = 33/41$ ), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 :  $24,4$  %,  $n = 10/41$ ) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par pérampnel.

Chez les patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires ( $n = 22$  patients, dont 19 patients âgés de  $7 < 12$  ans et 3 patients âgés de  $4 < 7$  ans), la variation médiane de la fréquence des crises sur une période de 28 jours, le taux de répondeurs à 50 % ou plus, et le taux d'absence de crises étaient respectivement de  $-69,2$  %,  $63,6$  % ( $n = 14/22$ ), et  $54,5$  % ( $n = 12/22$ ). Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 :  $n = 13$  patients,  $-100,0$  %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 :  $61,5$  %,  $n = 8/13$ ), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 :  $38,5$  %,  $n = 5/13$ ) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par pérampnel. En raison du nombre très limité de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Des résultats similaires ont été obtenus dans un sous-groupe de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) ( $n = 19$  patients, dont 17 patients âgés de  $7 < 12$  ans et 2 patients âgés de  $4 < 7$  ans) ; les valeurs correspondantes étaient respectivement de  $-56,5$  %,  $63,2$  % ( $n = 12/19$ ), et  $52,6$  % ( $n = 10/19$ ). Les effets du traitement sur la diminution médiane de la fréquence des crises (semaines 40-52 :  $n = 11$  patients,  $-100,0$  %), le taux de répondeurs à 50 % (semaines 40-52 :  $54,5$  %,  $n = 6/11$ ), et le taux d'absence de crises (semaines 40-52 :  $36,4$  %,  $n = 4/11$ ) se sont poursuivis après 52 semaines de traitement par

pérampanel. En raison du nombre très limité de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du pérampanel a été étudiée chez des volontaires sains adultes (âgés de 18 à 79 ans), des adultes, adolescents et patients pédiatriques présentant des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires, des adultes atteints de la maladie de Parkinson, des adultes présentant une neuropathie diabétique, des adultes atteints de sclérose en plaques et des patients présentant une insuffisance hépatique.

### Absorption

Après administration orale, le pérampanel est facilement absorbé, sans signe d'effet de premier passage hépatique important.

En cas d'administration à jeun, le pérampanel suspension buvable est bioéquivalent sur une base mg/mg au pérampanel comprimés. Après administration d'une dose unique de 12 mg des deux formulations avec un repas riche en graisses, l' $ASC_{0-inf}$  du pérampanel suspension buvable est équivalente, la  $C_{max}$  est inférieure d'environ 23 % et le temps jusqu'à l'exposition plasmatique maximale ( $t_{max}$ ) est prolongé de 2 heures par rapport à la formulation en comprimés. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population a démontré qu'en conditions d'exposition à l'état d'équilibre simulées, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-24h}$  du pérampanel suspension buvable étaient bioéquivalentes à celles de la formulation en comprimés, tant après administration à jeun qu'avec un repas.

Après administration avec un repas riche en graisses d'une dose unique de 12 mg de pérampanel suspension buvable, la  $C_{max}$  et  $ASC_{0-inf}$  étaient inférieures d'environ 22 % et 13 % respectivement par rapport à l'administration à jeun.

### Distribution

Les données des études *in vitro* indiquent que la liaison du pérampanel aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

Des études *in vitro* montrent 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*).

### Biotransformation

Le pérampanel est fortement métabolisé par oxydation primaire suivie d'une glucuroconjugaison. Les résultats d'une étude clinique menée chez des volontaires sains ayant reçu du pérampanel radiomarqué, confirmés par des études *in vitro* utilisant des CYP humains recombinants et des microsomes hépatiques humains, montrent que le métabolisme du pérampanel fait intervenir principalement le CYP3A.

Après l'administration de pérampanel radiomarqué, les métabolites du pérampanel n'ont été retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma.

### Élimination

Après l'administration d'une dose de pérampanel radiomarqué chez 8 volontaires sains adultes ou âgés, environ 30 % de la radioactivité récupérée ont été retrouvés dans les urines et 70 % dans les fèces. Dans les urines et les fèces, la radioactivité récupérée était essentiellement composée d'un mélange de métabolites oxydés et conjugués. Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données combinées de 19 études de phase I, la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) moyenne du pérampanel

était de 105 heures. Lorsque le pérampnel a été administré en association avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A, le  $t_{1/2}$  moyen a été de 25 heures.

### Linéarité/non-linéarité

Une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique de pérampnel a été mise en évidence dans une analyse pharmacocinétique de population sur des données combinées issues de vingt études de phase I menées chez des volontaires sains qui recevaient des doses de pérampnel uniques ou répétées comprises entre 0,2 et 36 mg, d'une étude de phase II, de cinq études de phase III menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles qui recevaient du pérampnel à des doses comprises entre 2 et 16 mg/jour et deux études de phase III menées chez des patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires qui recevaient du pérampnel à des doses comprises entre 2 et 14 mg/jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

Les paramètres pharmacocinétiques du pérampnel après administration d'une dose unique de 1 mg ont été évalués chez 12 patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B, respectivement) par rapport à 12 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. La clairance apparente moyenne du pérampnel libre était de 188 ml/min chez les patients présentant une insuffisance légère contre 338 ml/min chez les témoins appariés et de 120 ml/min ; chez les patients présentant une insuffisance modérée contre 392 ml/min chez les témoins appariés. Le  $t_{1/2}$  a été plus long chez les patients présentant une insuffisance légère (306 h contre 125 h) et chez les patients présentant une insuffisance modérée (295 h contre 139 h) que chez les volontaires sains appariés.

#### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du pérampnel n'a pas été évaluée de façon formelle chez les patients insuffisants rénaux. Le pérampnel est éliminé presque exclusivement par métabolisme suivi d'une excrétion rapide des métabolites ; les métabolites du pérampnel ne sont retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma. Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles ayant une clairance de la créatinine comprise entre 39 et 160 ml/min et qui recevaient le pérampnel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlés contre placebo, la clairance du pérampnel n'a pas été influencée par la clairance de la créatinine. Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires qui recevaient le pérampnel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans le cadre d'une étude clinique contrôlée contre placebo, la clairance du pérampnel n'a pas été influencée par la clairance de la créatinine initiale.

#### *Sexe*

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles et recevant le pérampnel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant le pérampnel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlés contre placebo, la clairance du pérampnel chez les femmes (0,54 l/h) a été plus faible de 18 % que chez les hommes (0,66 l/h).

#### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles (âgés de 12 à 74 ans) et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (âgés de 12 à 58 ans) et recevant le pérampnel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour ou 12 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlés contre placebo, aucun effet significatif de l'âge sur la clairance du pérampnel n'a été observé. Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

### *Population pédiatrique*

Une analyse pharmacocinétique de population sur des données combinées obtenues auprès d'enfants âgés de 4 à 11 ans, d'adolescents âgés de  $\geq 12$  ans et d'adultes a montré que la clairance du pérampnel augmente parallèlement à l'augmentation du poids corporel. Par conséquent, il est nécessaire d'adapter la posologie chez les enfants âgés de 4 à 11 ans dont le poids corporel est  $< 30$  kg (voir rubrique 4.2).

### Études d'interactions médicamenteuses

#### *Évaluation in vitro des interactions médicamenteuses*

##### *Inhibition des enzymes du métabolisme des médicaments*

Dans des microsomes hépatiques humains, le pérampnel (30  $\mu\text{mol/l}$ ) a présenté un faible effet inhibiteur sur le CYP2C8 et sur l'UGT1A9 parmi les principaux cytochromes et glucuronosyltransférases hépatiques.

##### *Induction des enzymes du métabolisme des médicaments*

Par rapport aux témoins positifs (dont le phénobarbital et la rifampicine), le pérampnel a été un inducteur faible du CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) et du CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ) parmi les principaux CYP et UGT hépatiques dans des hépatocytes humains en culture.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Dans l'étude de fertilité chez le rat, des cycles œstraux prolongés et irréguliers ont été observés chez les femelles à la dose maximale tolérée (30 mg/kg) ; ces changements n'ont toutefois pas altéré la fécondité et les premiers stades du développement embryonnaire. Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles.

L'excrétion dans le lait a été mesurée chez les rates 10 jours après la mise bas. Les concentrations étaient maximales après une heure et représentaient 3,65 fois les concentrations plasmatiques.

Dans une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal chez le rat, il a été observé des conditions anormales de parturition et d'allaitement aux doses materno-toxiques et une augmentation de la mortinatalité dans la descendance. Le développement du comportement et des fonctions de reproduction des petits n'a pas été altéré, mais quelques paramètres du développement physique ont montré un certain retard, probablement secondaire aux effets pharmacologiques du pérampnel sur le SNC. Le passage à travers la barrière placentaire était relativement faible ; 0,09 % ou moins de la dose administrée a été détecté chez les fœtus.

Les données non cliniques ont révélé que le pérampnel n'est ni génotoxique ni cancérigène. Chez le rat et le singe, l'administration des doses maximales tolérées a entraîné des manifestations cliniques liées au mode d'action pharmacologique sur le SNC et une réduction du poids corporel à la fin de l'étude. Aucune modification imputable directement au pérampnel de la pathologie clinique ou de l'histopathologie n'a été observée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sorbitol (E420) liquide (cristallisant)  
Cellulose microcristalline (E460)

Carmellose sodique (E466)  
Poloxamère 188  
Émulsion de siméthicone à 30 % contenant : eau purifiée, huile de silicone, polysorbate 65, méthylcellulose, gel de silice, stéarate de polyéthylène glycol, acide sorbique, acide benzoïque et acide sulfurique  
Acide citrique anhydre (E330)  
Benzoate de sodium (E211)  
Eau purifiée

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans

Après première ouverture : 90 jours.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène (PP) ; chaque flacon contenant 340 mL de suspension est conditionné dans une boîte en carton.

Chaque boîte contient un flacon, deux seringues pour administration orale de 20 mL graduées et un adaptateur à pression pour flacon (PIBA) en PEBD. Les seringues pour administration orale sont graduées par paliers de 0,5 mL.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne  
e-mail : medinfo\_de@eisai.net

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

EU/1/12/776/024

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

Date de première autorisation : 23 juillet 2012

Date du dernier renouvellement : 6 avril 2017

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Eisai Manufacturing Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield, Herts AL10 9SN  
Royaume-Uni

Ou

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises, décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Boîte de 7, 28 et 98 comprimés

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 2 mg comprimés pelliculés.  
Pérampanel

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 2 mg de pérampanel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés.  
28 comprimés pelliculés.  
98 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/776/001  
EU/1/12/776/017  
EU/1/12/776/018

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fycompa 2 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquette (PVC/feuille d'aluminium)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 2 mg comprimés  
Pérampanel

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîtes de 7, 28, 84 et 98 comprimés.**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 4 mg comprimés pelliculés.  
Pérampanel

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 4 mg de pérampanel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés.  
28 comprimés pelliculés.  
84 comprimés pelliculés.  
98 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/776/002  
EU/1/12/776/003  
EU/1/12/776/004  
EU/1/12/776/019

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fycompa 4 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquette (PVC/feuille d'aluminium)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 4 mg comprimés  
Pérampanel

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîtes de 7, 28, 84 et 98 comprimés.**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 6 mg comprimés pelliculés.  
Pérampanel

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 6 mg de pérampanel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés.  
28 comprimés pelliculés.  
84 comprimés pelliculés.  
98 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/776/005  
EU/1/12/776/006  
EU/1/12/776/007  
EU/1/12/776/020

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fycompa 6 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquette (PVC/feuille d'aluminium)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 6 mg comprimés  
Pérampanel

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîtes de 7, 28, 84 et 98 comprimés.**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 8 mg comprimés pelliculés.  
Pérampanel

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 8 mg de pérampanel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés.  
28 comprimés pelliculés.  
84 comprimés pelliculés.  
98 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/776/008  
EU/1/12/776/009  
EU/1/12/776/010  
EU/1/12/776/021

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fycompa 8 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquette (PVC/feuille d'aluminium)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 8 mg comprimés  
Pérampanel

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîtes de 7, 28, 84 et 98 comprimés.**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 10 mg comprimés pelliculés  
Pérampanel

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 10 mg de pérampanel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés.  
28 comprimés pelliculés.  
84 comprimés pelliculés.  
98 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/776/011  
EU/1/12/776/012  
EU/1/12/776/013  
EU/1/12/776/022

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fycompa 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquette (PVC/feuille d'aluminium)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 10 mg comprimés  
Pérampanel

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîtes de 7, 28, 84 et 98 comprimés.**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 12 mg comprimés pelliculés  
Pérampanel

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 12 mg de pérampanel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés.  
28 comprimés pelliculés.  
84 comprimés pelliculés.  
98 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/776/014  
EU/1/12/776/015  
EU/1/12/776/016  
EU/1/12/776/023

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fycompa 12 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquette (PVC/feuille d'aluminium)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 12 mg comprimés  
Pérampanel

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fycompa 0,5 mg/mL suspension buvable  
pérampanel

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque mL contient 0,5 mg de pérampanel.  
Un flacon (340 mL) contient 170 mg de pérampanel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sorbitol : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension buvable, 340 mL.  
1 flacon  
2 seringues pour administration orale  
1 adaptateur à pression pour flacon (PIBA)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Agiter pendant au moins 5 secondes avant utilisation.

Voie orale.

Date d'ouverture :

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après première ouverture : utiliser dans les 90 jours.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/776/024

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fycompa 0,5 mg/mL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg comprimés pelliculés Pérampanel

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Fycompa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fycompa
3. Comment prendre Fycompa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Fycompa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Fycompa et dans quels cas est-il utilisé**

Fycompa contient un médicament appelé pérampanel. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antiépileptiques. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'épilepsie, une maladie dans laquelle le patient présente des crises (convulsions) répétées. Il vous a été prescrit par votre médecin pour diminuer le nombre de vos crises.

Fycompa est utilisé en association avec d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter certaines formes d'épilepsie :

Chez les adultes, les adolescents (âgés de 12 ans et plus) et les enfants (âgés de 4 à 11 ans)

- Il est utilisé pour traiter les crises qui touchent une partie du cerveau (que l'on appelle « épilepsie partielle »)
- Ces crises partielles peuvent être suivies ou non d'une crise touchant l'ensemble du cerveau (appelée « généralisation secondaire »).

Chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus), et les enfants (âgés de 7 à 11 ans)

- Il est également utilisé pour traiter certaines crises qui touchent tout le cerveau dès qu'elles débutent (que l'on appelle « crises généralisées ») et qui provoquent des convulsions ou des absences épileptiques.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fycompa**

##### **NE PRENEZ JAMAIS Fycompa :**

- si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou si vous avez déjà eu la peau qui pèle, des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir pris du pérampanel.
- si vous êtes allergique au pérampanel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Fycompa si vous avez des problèmes au foie ou des problèmes modérés ou graves aux reins.

Vous ne devez pas prendre Fycompa si vous avez de graves problèmes au foie ou des problèmes modérés ou graves aux reins.

Si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Des cas d'élévation des enzymes du foie ont été rapportés avec l'utilisation de Fycompa en association avec d'autres antiépileptiques.

- Fycompa peut provoquer des vertiges ou une somnolence, en particulier en début de traitement ;
  - Fycompa peut augmenter votre risque de tomber, notamment chez les personnes âgées ; cela peut être dû à votre maladie ;
  - Fycompa peut vous rendre agressif (-ve), coléreux (-se) ou violent (-e). Il peut également provoquer des changements inhabituels ou extrêmes de votre comportement ou de votre humeur.
- Si l'un de ces événements se produit, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou de suicide. Si à tout moment vous avez de telles pensées, contactez immédiatement votre médecin.

Des réactions cutanées graves, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ont été signalées avec l'utilisation du pérampanel.

- Un syndrome DRESS se manifeste généralement, mais pas exclusivement, par des symptômes de type grippal et une éruption cutanée, accompagnés d'une température corporelle élevée, de taux d'enzymes hépatiques augmentés observés dans les analyses de sang, d'une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophilie) et d'un gonflement des ganglions lymphatiques.
- Un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) peut se manifester dans un premier temps par l'apparition sur le tronc de taches rougeâtres en forme de cible ou de plaques circulaires présentant une cloque en leur centre. Des ulcères peuvent également se former au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et gonflés). Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal. Les éruptions cutanées peuvent évoluer en un décollement généralisé de la peau et entraîner des complications menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Si vous êtes dans l'un de ces cas après avoir pris Fycompa (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

## **Enfants**

L'utilisation de Fycompa n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 4 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 4 ans pour le traitement des crises partielles et chez les enfants de moins de 7 ans pour le traitement des crises généralisées.

## **Autres médicaments et Fycompa**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. La prise de Fycompa avec certains autres médicaments peut provoquer des effets indésirables ou modifier l'action de ces médicaments. Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments et n'arrêtez pas sans en parler à votre médecin ou votre pharmacien.

- D'autres médicaments antiépileptiques, tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne, utilisés pour traiter les crises convulsives, peuvent modifier l'effet de Fycompa. Si vous prenez ou avez pris récemment ces médicaments, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.
- Le felbamate (médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie) peut également modifier l'effet de Fycompa. Si vous prenez ou avez pris récemment ce médicament, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.

- L'effet du midazolam (un médicament utilisé pour faire cesser les crises convulsives aiguës [subites] prolongées, pour la sédation et pour les problèmes de sommeil) peut être modifié par Fycompa. Si vous prenez du midazolam, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.
- Certains autres médicaments, tels que la rifampicine (utilisée dans le traitement des infections bactériennes), le millepertuis (utilisé dans le traitement de l'anxiété légère) et le kétoconazole (utilisé dans le traitement des infections dues à un champignon) peuvent modifier l'effet de Fycompa. Si vous prenez ou avez pris récemment ces médicaments, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.
- Contraceptifs hormonaux (notamment les contraceptifs oraux, sous forme d'implant, par injection ou sous forme de patch).

Informez votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux. Fycompa peut diminuer l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux tels que le lévonorgestrel. Vous devez utiliser un autre moyen de contraception sûr et efficace (tel que les préservatifs ou le stérilet) pendant le traitement par Fycompa et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux.

### **Fycompa avec de l'alcool**

Avant de consommer de l'alcool, parlez-en avec votre médecin. Soyez prudent(e) quant à la consommation d'alcool avec des médicaments antiépileptiques tels que Fycompa.

- La consommation d'alcool pendant le traitement par Fycompa peut diminuer votre vigilance et altérer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.
- La consommation d'alcool pendant le traitement par Fycompa peut également aggraver des sentiments de colère, désorientation ou tristesse.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. N'arrêtez pas le traitement sans en parler au préalable avec votre médecin.

- Fycompa n'est pas recommandé pendant la grossesse.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pour éviter toute grossesse pendant votre traitement par Fycompa et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Si vous prenez des contraceptifs hormonaux, parlez-en à votre médecin. Fycompa peut diminuer l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux, tels que le lévonorgestrel. Dans ce cas, vous devez utiliser d'autres moyens de contraception efficaces et sûrs (tels que les préservatifs ou le stérilet) pendant le traitement par Fycompa et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux.

On ne sait pas si les composants contenus dans Fycompa passent dans le lait maternel.

Le médecin évaluera le bénéfice pour vous du traitement par Fycompa pendant l'allaitement par rapport aux risques pour votre enfant.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne connaissez pas les effets de Fycompa sur vous.

Vous devez informer votre médecin de l'effet de votre épilepsie sur la conduite et l'utilisation de machines.

- Fycompa peut provoquer des sensations vertigineuses ou une somnolence, en particulier en début de traitement. Dans ce cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.
- La consommation d'alcool pendant le traitement par Fycompa peut aggraver ces effets.

### **Fycompa contient du lactose**

Fycompa contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### 3. Comment prendre Fycompa

#### Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement des crises partielles et des crises généralisées :

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Quelle dose de Fycompa devez-vous prendre**

La dose initiale usuelle est de 2 mg une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 2 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg et 12 mg par jour, en fonction de votre réponse.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 8 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

Le tableau suivant présente une synthèse des doses recommandées pour le traitement des crises partielles chez les enfants de 4 à 11 ans et des crises généralisées chez les enfants de 7 à 11 ans. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Poids de l'enfant :		
	Supérieur à 30 kg	De 20 kg à moins de 30 kg	Inférieur à 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour	1 mg/jour	1 mg/jour
Dose d'entretien recommandée	4 à 8 mg/jour	4 à 6 mg/jour	2 à 4 mg/jour
Dose maximale recommandée	12 mg/jour	8 mg/jour	6 mg/jour

#### Enfants (de 4 à 11 ans) pesant 30 kg ou plus pour le traitement des crises partielles :

La dose initiale usuelle est de 2 mg une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 2 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg et 8 mg par jour, en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 12 mg/jour.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 4 à 11 ans) pesant entre 20 kg et 30 kg pour le traitement des crises partielles :

La dose initiale usuelle est de 1 mg une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg et 6 mg par jour, en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 8 mg/jour.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 4 à 11 ans) pesant moins de 20 kg pour le traitement des crises partielles :

La dose initiale usuelle est de 1 mg une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 2 mg et 4 mg par jour, en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 7 à 11 ans) pesant 30 kg ou plus pour le traitement des crises généralisées :

La dose initiale usuelle est de 2 mg une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 2 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg et 8 mg par jour, en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 12 mg/jour.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 7 à 11 ans) pesant entre 20 kg et 30 kg pour le traitement des crises généralisées :

La dose initiale usuelle est de 1 mg une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg et 6 mg par jour, en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 8 mg/jour.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 7 à 11 ans) pesant moins de 20 kg pour le traitement des crises généralisées :

La dose initiale usuelle est de 1 mg une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 2 mg et 4 mg par jour, en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### **Comment prendre Fycompa**

Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre Fycompa avec ou sans aliments. Ne pas croquer, écraser ou fractionner le comprimé. Les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise, car ils ne comportent pas de barre de cassure.

### **Si vous avez pris plus de Fycompa que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Fycompa que vous n'auriez dû, vous devez contacter immédiatement votre médecin. Vous pourrez présenter une confusion, une agitation, un comportement agressif et une diminution du niveau de conscience.

### **Si vous oubliez de prendre Fycompa**

- Si vous oubliez de prendre un comprimé, attendez la prise suivante et poursuivez le traitement comme d'habitude.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- Si vous avez oublié de prendre Fycompa pendant moins de 7 jours, continuez à prendre votre comprimé chaque jour comme votre médecin vous l'avait prescrit.
- Si vous avez oublié de prendre Fycompa pendant plus de 7 jours, parlez-en immédiatement à votre médecin.

### **Si vous arrêtez de prendre Fycompa**

Prenez Fycompa aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas de prendre Fycompa sans l'avis de votre médecin. Celui-ci pourra diminuer la dose lentement pour éviter que vos crises d'épilepsie ne réapparaissent ou s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Un petit nombre de personnes ayant été traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou de suicide. Si à tout moment vous avez de telles pensées, contactez immédiatement votre médecin.

### **Très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- sensations vertigineuses
- somnolence (envie de dormir ou assoupissement)

### **Fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 100) :

- augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids
- sentiment d'agressivité, de colère, d'irritabilité, d'anxiété ou de désorientation
- difficulté à marcher ou autres problèmes d'équilibre (mauvaise coordination des mouvements, troubles de la démarche, troubles de l'équilibre)
- élocution lente (dysarthrie)
- vision trouble ou double (diplopie)
- vertige
- nausées
- mal de dos
- sensation de grande fatigue
- chute

### **Peu fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 1 000) :

- idées de s'infliger des blessures (automutilation) ou de se suicider (idées suicidaires), tentative de suicide.

### **Fréquence indéterminée** (la fréquence de cet effet indésirable ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou d'hypersensibilité médicamenteuse : éruption cutanée

généralisée, température corporelle élevée, élévations des enzymes hépatiques, anomalies sanguines (éosinophilie), gonflement des ganglions lymphatiques et atteinte d'autres organes du corps.

- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) : éruption cutanée grave pouvant se manifester sous la forme de taches rougeâtres en forme de cible ou de plaques circulaires présentant une cloque en leur centre au niveau du tronc, d'un décollement de la peau, d'ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et pouvant être précédée de fièvre et/ou de symptômes de type grippal.

Cessez de prendre le pérampanel si vous développez ces symptômes et contactez ou consultez immédiatement votre médecin. Voir également la rubrique 2.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Fycompa**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Fycompa**

La substance active est le pérampanel. Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, ou 12 mg de pérampanel.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé (comprimés de 2 mg et 4 mg) :

lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, povidone, stéarate de magnésium (E470b).

Noyau du comprimé (comprimés de 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg) :

lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, povidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage (comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg) :

hypromellose 2910, talc, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), colorants\*

\*Les colorants sont :

comprimé de 2 mg : oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) ;

comprimé de 4 mg : oxyde de fer rouge (E172) ;

comprimé de 6 mg : oxyde de fer rouge (E172) ;

comprimé de 8 mg : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172) ;



comprimé de 10 mg : oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d'indigotine (E132) ;  
comprimé de 12 mg : laque aluminique d'indigotine (E132).

### **Comment se présente Fycompa et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de tous les dosages de Fycompa sont des comprimés pelliculés ronds biconvexes.

2 mg : comprimé orange portant l'inscription « E275 » sur une face et « 2 » sur l'autre face.

4 mg : comprimé rouge portant l'inscription « E277 » sur une face et « 4 » sur l'autre face.

6 mg : comprimé rose portant l'inscription « E294 » sur une face et « 6 » sur l'autre face.

8 mg : comprimé violet portant l'inscription « E295 » sur une face et « 8 » sur l'autre face.

10 mg : comprimé vert portant l'inscription « E296 » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

12 mg : comprimé bleu portant l'inscription « E297 » sur une face et « 12 » sur l'autre face.

Fycompa est disponible dans les conditionnements suivants :

comprimés de 2 mg — boîtes de 7, 28 et 98 ;

comprimés de 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg — boîtes de 7, 28, 84 et 98.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Allemagne

e-mail : medinfo\_de@eisai.net

### **Fabricant**

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Ou

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

#### **Lietuva**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vokietija)

#### **България**

Eisai GmbH

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

(Германия)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: + 420 242 485 839

#### **Magyarország**

Eisai GmbH

Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50

(Németország)

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Saksamaa)

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceutical S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Njemačka)

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000  
(Ελλάδα)

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Niemcy)

**Portugal**

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germania)

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Nemčija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**Latvija**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vācija)

**United Kingdom**  
Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

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

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Fycompa 0,5 mg/mL suspension buvable** Pérampanel

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Fycompa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fycompa
3. Comment utiliser Fycompa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Fycompa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Fycompa et dans quels cas est-il utilisé**

Fycompa contient un médicament appelé pérampanel. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antiépileptiques. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'épilepsie, une maladie dans laquelle le patient présente des crises (convulsions) répétées. Il vous a été prescrit par votre médecin pour diminuer le nombre de vos crises.

Fycompa est utilisé en association avec d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter certaines formes d'épilepsie :

Chez les adultes, les adolescents (âgés de 12 ans et plus) et les enfants (âgés de 4 à 11 ans)

- Il est utilisé pour traiter les crises qui touchent une partie du cerveau (que l'on appelle « épilepsie partielle »)
- Ces crises partielles peuvent être suivies ou non d'une crise touchant l'ensemble du cerveau (appelée « généralisation secondaire »).

Chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus), et les enfants (âgés de 7 à 11 ans)

- Il est également utilisé pour traiter certaines crises qui touchent tout le cerveau dès qu'elles débutent (que l'on appelle « crises généralisées ») et qui provoquent des convulsions ou des absences épileptiques.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fycompa**

##### **NE PRENEZ JAMAIS Fycompa :**

- si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou si vous avez déjà eu la peau qui pèle, des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir pris du pérampanel.
- si vous êtes allergique au pérampanel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Fycompa si vous avez des problèmes au foie ou des problèmes modérés ou graves aux reins.

Vous ne devez pas prendre Fycompa si vous avez de graves problèmes au foie ou des problèmes modérés ou graves aux reins.

Si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Des cas d'élévation des enzymes du foie ont été rapportés avec l'utilisation de Fycompa en association avec d'autres antiépileptiques.

- Fycompa peut provoquer des vertiges ou une somnolence, en particulier en début de traitement ;
  - Fycompa peut augmenter votre risque de tomber, notamment chez les personnes âgées ; cela peut être dû à votre maladie ;
  - Fycompa peut vous rendre agressif (-ve), coléreux (-se) ou violent (-e). Il peut également provoquer des changements inhabituels ou extrêmes de votre comportement ou de votre humeur.
- Si l'un de ces événements se produit, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou de suicide. Si à tout moment vous avez de telles pensées, contactez immédiatement votre médecin.

Des réactions cutanées graves, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ont été signalées avec l'utilisation du pérampanel.

- Un syndrome DRESS se manifeste généralement, mais pas exclusivement, par des symptômes de type grippal et une éruption cutanée, accompagnés d'une température corporelle élevée, de taux d'enzymes hépatiques augmentés observés dans les analyses de sang, d'une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophilie) et d'un gonflement des ganglions lymphatiques.
- Un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) peut se manifester dans un premier temps par l'apparition de taches rougeâtres en forme de cible ou de plaques circulaires présentant une cloque en leur centre au niveau du tronc. Des ulcères peuvent également se former au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et gonflés). Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal. Les éruptions cutanées peuvent évoluer en un décollement généralisé de la peau et entraîner des complications menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Si vous êtes dans l'un de ces cas après avoir pris Fycompa (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

## **Enfants**

L'utilisation de Fycompa n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 4 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 4 ans pour le traitement des crises partielles et chez les enfants de moins de 7 ans pour le traitement des crises généralisées.

## **Autres médicaments et Fycompa**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. La prise de Fycompa avec certains autres médicaments peut provoquer des effets indésirables ou modifier l'action de ces médicaments. Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments et n'arrêtez pas sans en parler à votre médecin ou votre pharmacien.

- D'autres médicaments antiépileptiques, tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne, utilisés pour traiter les crises convulsives, peuvent modifier l'effet de Fycompa. Si vous prenez ou avez pris récemment ces médicaments, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.
- Le felbamate (médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie) peut également modifier l'effet de Fycompa. Si vous prenez ou avez pris récemment ce médicament, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.

- L'effet du midazolam (un médicament utilisé pour faire cesser les crises convulsives aiguës [subites] prolongées, pour la sédation et pour les problèmes de sommeil) peut être modifié par Fycompa. Si vous prenez du midazolam, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.
- Certains autres médicaments, tels que la rifampicine (utilisée dans le traitement des infections bactériennes), le millepertuis (utilisé dans le traitement de l'anxiété légère) et le kétoconazole (utilisé dans le traitement des infections dues à un champignon) peuvent modifier l'effet de Fycompa. Si vous prenez ou avez pris récemment ces médicaments, dites-le à votre médecin, car il est possible que votre dose doive être ajustée.
- Contraceptifs hormonaux (notamment les contraceptifs oraux, sous forme d'implant, par injection ou sous forme de patch).

Informez votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux. Fycompa peut diminuer l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux tels que le lévonorgestrel. Vous devez utiliser un autre moyen de contraception sûr et efficace (tel que les préservatifs ou le stérilet) pendant le traitement par Fycompa et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux.

### **Fycompa avec de l'alcool**

Avant de consommer de l'alcool, parlez-en avec votre médecin. Soyez prudent(e) quant à la consommation d'alcool avec des médicaments antiépileptiques tels que Fycompa.

- La consommation d'alcool pendant le traitement par Fycompa peut diminuer votre vigilance et altérer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.
- La consommation d'alcool pendant le traitement par Fycompa peut également aggraver des sentiments de colère, désorientation ou tristesse.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. N'arrêtez pas le traitement sans en parler au préalable avec votre médecin.

- Fycompa n'est pas recommandé pendant la grossesse.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pour éviter toute grossesse pendant votre traitement par Fycompa et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Si vous prenez des contraceptifs hormonaux, parlez-en à votre médecin. Fycompa peut diminuer l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux, tels que le lévonorgestrel. Dans ce cas, vous devez utiliser d'autres moyens de contraception efficaces et sûrs (tels que les préservatifs ou le stérilet) pendant le traitement par Fycompa et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux.

On ne sait pas si les composants contenus dans Fycompa passent dans le lait maternel.

Le médecin évaluera le bénéfice pour vous du traitement par Fycompa pendant l'allaitement par rapport aux risques pour votre enfant.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne connaissez pas les effets de Fycompa sur vous.

Vous devez informer votre médecin de l'effet de votre épilepsie sur la conduite et l'utilisation de machines.

- Fycompa peut provoquer des sensations vertigineuses ou une somnolence, en particulier en début de traitement. Dans ce cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.
- La consommation d'alcool pendant le traitement par Fycompa peut aggraver ces effets.

### **Fycompa contient du sorbitol**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre Fycompa.

La prise de Fycompa avec un autre médicament antiépileptique contenant du sorbitol peut affecter l'efficacité des médicaments. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez d'autres médicaments antiépileptiques qui contiennent du sorbitol.

### 3. Comment utiliser Fycompa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Quelle dose de Fycompa devez-vous prendre

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement des crises partielles et des crises généralisées :

La dose initiale usuelle est de 2 mg (4 mL) une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 2 mg (4 mL) jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg (8 mL) et 12 mg (24 mL), en fonction de votre réponse.
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 8 mg par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

Le tableau suivant présente une synthèse des doses recommandées pour le traitement des crises partielles chez les enfants de 4 à 11 ans et des crises généralisées chez les enfants de 7 à 11 ans. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Poids de l'enfant :		
	Supérieur à 30 kg	De 20 kg à moins de 30 kg	Inférieur à 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour (4 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)
Dose d'entretien recommandée	4 à 8 mg/jour (8 à 16 mL/jour)	4 à 6 mg/jour (8 à 12 mL/jour)	2 à 4 mg/jour (4 à 8 mL/jour)
Dose maximale recommandée	12 mg/jour (24 mL/jour)	8 mg/jour (16 mL/jour)	6 mg/jour (12 mL/jour)

Enfants (de 4 à 11 ans) pesant 30 kg ou plus pour le traitement des crises partielles :

La dose initiale usuelle est de 2 mg (4 mL) une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 2 mg (4 mL) jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg (8 mL) et 8 mg (16 mL), en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 12 mg/jour (24 mL/jour).
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg (8 mL) par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

Enfants (de 4 à 11 ans) pesant entre 20 kg et 30 kg pour le traitement des crises partielles :

La dose initiale usuelle est de 1 mg (2 mL) une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg (2 mL) jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg (8 mL) et 6 mg (12 mL), en fonction de votre réponse. En fonction de la

réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 8 mg/jour (16 mL/jour).

- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg (8 mL) par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 4 à 11 ans) pesant moins de 20 kg pour le traitement des crises partielles :

La dose initiale usuelle est de 1 mg (2 mL) une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg (2 mL) jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 2 mg (4 mL) et 4 mg (8 mL), en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour (12 mL/jour).
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg (8 mL) par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 7 à 11 ans) pesant 30 kg ou plus pour le traitement des crises généralisées :

La dose initiale usuelle est de 2 mg (4 mL) une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 2 mg (4 mL) jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg (8 mL) et 8 mg (16 mL), en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 12 mg/jour (24 mL/jour).
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg (8 mL) par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 7 à 11 ans) pesant entre 20 kg et 30 kg pour le traitement des crises généralisées :

La dose initiale usuelle est de 1 mg (2 mL) une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg (2 mL) jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 4 mg (8 mL) et 6 mg (12 mL), en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 8 mg/jour (16 mL/jour).
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg (8 mL) par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.

#### Enfants (de 7 à 11 ans) pesant moins de 20 kg pour le traitement des crises généralisées :

La dose initiale usuelle est de 1 mg (2 mL) une fois par jour avant le coucher.

- Votre médecin pourra l'augmenter par paliers de 1 mg jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 2 mg (4 mL) et 4 mg (8 mL), en fonction de votre réponse. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour (12 mL/jour).
- Si vous avez des problèmes de foie légers ou modérés, votre dose ne doit pas dépasser 4 mg (8 mL) par jour et les augmentations de la dose doivent être espacées d'au moins 2 semaines.
- Ne prenez pas plus de Fycompa que votre médecin vous a recommandé. Plusieurs semaines peuvent être nécessaires avant de trouver la dose de Fycompa qui vous convient.



### Comment prendre Fycompa

Fycompa est pris par voie orale. Vous pouvez prendre Fycompa avec ou sans aliments et vous devez toujours le prendre de la même façon. Par exemple, si vous décidez de prendre Fycompa avec des aliments, prenez-le toujours de cette façon.

Pour l'administration, veuillez utiliser la seringue pour administration orale et l'adaptateur fournis.

Les instructions d'utilisation de la seringue pour administration orale et de l'adaptateur sont présentées ci-dessous :



1. Agitez pendant au moins 5 secondes avant utilisation.
2. Appuyez sur le bouchon (1) en tournant (2) pour ouvrir le flacon.
3. Insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon jusqu'à obtention d'un joint étanche.
4. Enfoncez complètement le piston de la seringue.
5. Insérez la seringue au maximum dans l'orifice de l'adaptateur.
6. Retournez l'ensemble et prélevez la quantité prescrite de Fycompa à partir du flacon.
7. Retournez le flacon et retirez la seringue.
8. Laissez l'adaptateur en place et remettez le bouchon sur le flacon.
9. Après administration de la dose, séparez le corps et le piston de la seringue et immergez-les complètement dans de l'eau savonneuse CHAUDE.
10. Immergez le corps et le piston de la seringue dans de l'eau afin d'éliminer tout résidu de savon. Égouttez-les et laissez-les sécher à l'air libre. Ne les essuyez pas.
11. Ne nettoyez pas et ne réutilisez pas la seringue au-delà de 40 utilisations, ou si les repères figurant sur la seringue s'effacent.

### Si vous avez pris plus de Fycompa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Fycompa que vous n'auriez dû, vous devez contacter immédiatement votre médecin. Vous pourrez présenter une confusion, une agitation, un comportement agressif et une diminution du niveau de conscience.

### Si vous oubliez de prendre Fycompa

- Si vous oubliez de prendre Fycompa, attendez la prise suivante et poursuivez le traitement comme d'habitude.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- Si vous avez oublié de prendre Fycompa pendant moins de 7 jours, continuez à prendre votre dose chaque jour comme votre médecin vous l'avait prescrit.
- Si vous avez oublié de prendre Fycompa pendant plus de 7 jours, parlez-en immédiatement à votre médecin.

### Si vous arrêtez de prendre Fycompa

Prenez Fycompa aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas de prendre Fycompa sans l'avis de votre médecin. Celui-ci pourra diminuer la dose lentement pour éviter que vos crises d'épilepsie ne réapparaissent ou s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Un petit nombre de personnes ayant été traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou de suicide. Si à tout moment vous avez de telles pensées, contactez immédiatement votre médecin.

##### **Très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- sensations vertigineuses
- somnolence (envie de dormir ou assoupissement)

##### **Fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 100) :

- augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids
- sentiment d'agressivité, de colère, d'irritabilité, d'anxiété ou de désorientation
- difficulté à marcher ou autres problèmes d'équilibre (mauvaise coordination des mouvements, troubles de la démarche, troubles de l'équilibre)
- élocution lente (dysarthrie)
- vision trouble ou double (diplopie)
- vertige
- nausées
- mal de dos
- sensation de grande fatigue
- chute.

##### **Peu fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 1 000) :

- idées de s'infliger des blessures (automutilation) ou de se suicider (idées suicidaires), tentative de suicide.

##### **Fréquence indéterminée** (la fréquence de cet effet indésirable ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou d'hypersensibilité médicamenteuse : éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée, élévations des enzymes hépatiques, anomalies sanguines (éosinophilie), gonflement des ganglions lymphatiques et atteinte d'autres organes du corps.
- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) : éruption cutanée grave pouvant se manifester sous la forme de taches rougeâtres en forme de cible ou de plaques circulaires présentant une cloque en leur centre au niveau du tronc, d'un décollement de la peau, d'ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et pouvant être précédée de fièvre et/ou de symptômes de type grippal.

Cessez de prendre le pérampantel si vous développez ces symptômes et contactez ou consultez immédiatement votre médecin. Voir également la rubrique 2.

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Fycompa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

S'il reste de la suspension dans le flacon plus de 90 jours après la première ouverture du flacon, ne l'utilisez pas.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Fycompa

- La substance active est le pérampanel. Chaque millilitre contient 0,5 mg de pérampanel.
- Les autres composants sont : sorbitol (E420) liquide (cristallisant), cellulose microcristalline (E460), carmellose sodique (E466), poloxamère 188, émulsion de siméthicone à 30 % (contenant : eau purifiée, huile de silicone, polysorbate 65, méthylcellulose, gel de silice, stéarate de polyéthylène glycol, acide sorbique, acide benzoïque et acide sulfurique), acide citrique anhydre (E330), benzoate de sodium (E211) et eau purifiée.

### Comment se présente Fycompa et contenu de l'emballage extérieur

Fycompa 0,5 mg/mL suspension buvable est une suspension blanche à blanc cassé. Le médicament est présenté en flacon de 340 mL avec deux seringues pour administration orale graduées et un adaptateur à pression pour flacon (PIBA) en PEBD.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne  
e-mail : medinfo\_de@eisai.net

### Fabricant

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Ou

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**  
Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

**България**  
Eisai GmbH  
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Германия)

**Česká republika**  
Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

**Danmark**  
Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Deutschland**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Saksamaa)

**Ελλάδα**  
Arriani Pharmaceutical S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000

**España**  
Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**France**  
Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Njemačka)

**Ireland**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Lietuva**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vokietija)

**Luxembourg/Luxemburg**  
Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Eisai GmbH  
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Németország)

**Malta**  
Associated Drug C. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

**Nederland**  
Eisai B.V.  
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Norge**  
Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**  
Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Niemcy)

**Portugal**  
Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germania)

**Slovenija**  
Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Nemčija)

**Ísland**

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.

Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

**Latvija**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Europe Ltd.

Tel: +44 (0)208 600 1400

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

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

**ANNEXE IV**  
**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES**  
**TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le pérampanel, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur le coma et la diminution du niveau de conscience provenant de rapports spontanés, y compris 3 cas de coma et 7 cas de diminution du niveau de conscience, tous avec une relation temporelle étroite et un dechallenge positif, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le pérampanel et le coma / la diminution du niveau de conscience constitue au minimum une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit relatives aux produits contenant du pérampanel doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la / des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au pérampanel, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le pérampanel demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la / des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.