

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

PrTaro-Perampanel

Comprimés de pérampanel

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

Agent antiépileptique

Code ATC : N03AX22

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date d'approbation initiale :
30 novembre 2023

Date de révision :
19 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281798

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

11/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration.....	7
4.4 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	19

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	26
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	30
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	31
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	31
9.3	Interactions médicament-comportement	32
9.4	Interactions médicament-médicament.....	32
9.5	Interactions médicament-aliment	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	35
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
10.1	Mode d'action	35
10.2	Pharmacodynamie	35
10.3	Pharmacocinétique	36
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	39
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
14	ESSAIS CLINIQUES.....	41
14.1	Essais cliniques par indication, plan d'étude et caractéristiques de l'étude Crises partielles	41
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	45
15	MICROBIOLOGIE.....	46
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	46
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	48
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés Taro-Perampanel (pérampanel) sont indiqués comme :

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

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

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions indésirables psychiatriques et comportementales graves ou mortelles, y compris agressivité, hostilité, irritabilité, colère, idées et menaces de meurtre, ont été rapportées chez des patients prenant le pérampanel.
- Ces réactions sont survenues chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques, sans comportements agressifs antérieurs et sans utilisation concomitante de médicaments associés à de l'hostilité et à de l'agressivité.
- Conseillez aux patients et aux soignants de consulter un professionnel de la santé immédiatement si l'une de ces réactions ou l'un de ces changements de l'humeur, du comportement ou de la personnalité qui ne sont pas typiques du patient est observé pendant la prise de Taro-Perampanel ou après l'arrêt de celui-ci (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Psychiatrique](#) et [Informations et conseils à donner aux patients](#)).
- Les patients qui prennent Taro-Perampanel doivent être avisés d'éviter la consommation d'alcool, car cela peut aggraver ces effets (voir la section 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Surveillez étroitement les patients, en particulier pendant la période d'ajustement posologique et lors de la prise de doses plus élevées.
- La dose de Taro-Perampanel doit être réduite si ces symptômes apparaissent et la prise doit être interrompue immédiatement si les symptômes sont graves ou empirent (voir la section 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, [Arrêt de Taro-Perampanel](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance réduisent considérablement à la fois les taux plasmatiques et l'efficacité du pérampanel : La carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne sont toutes des substances qui diminuent les taux moyens sanguins de pérampanel d'environ 50 à 70 % et qui diminuent sensiblement l'efficacité du pérampanel. Comme il n'existe pas de données provenant d'études cliniques pour des doses de pérampanel supérieures à 12 mg/jour, les informations sont insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques afin de corriger cela (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#); 9.4 [Interactions médicament-médicament](#) et 14.1 [Essais clinique par indication](#)).
- **Effets indésirables graves liés à l'agressivité et à l'hostilité** : Surveillez étroitement les patients, en particulier pendant la période d'ajustement et lors de la prise de doses plus élevées. La dose de Taro-Perampanel doit être réduite si des symptômes d'agressivité et d'hostilité apparaissent et la prise doit être interrompue immédiatement si les symptômes sont graves ou empirent (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Psychiatrique](#) et 8.2 [Effets indésirable observés dans les essais cliniques](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

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

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

Les études cliniques ont révélé une efficacité moindre chez ces patients à une dose donnée par rapport à ceux qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (voir la section 14.1 [Essais cliniques par indication](#)). Ceci est le résultat de la baisse des taux sanguins de pérampanel (voir les sections 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)), ce qui suggère que des doses relativement élevées seraient nécessaires dans cette population de patients pour obtenir une efficacité similaire à celle obtenue chez ceux qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. **Il n'existe cependant pas de données sur l'efficacité ou l'innocuité à l'appui de doses supérieures à 12 mg/jour de pérampanel, car celles-ci n'ont pas été étudiées chez des patients.**

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

- **En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques :** Le traitement avec Taro-Perampanel doit être instauré avec une dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose maximale de 8 mg/jour. Les augmentations de dose ne devraient pas avoir lieu plus souvent qu'à un intervalle de deux semaines.
- Si Taro-Perampanel est bien toléré à 8 mg/jour sans toutefois produire une réponse clinique satisfaisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour jusqu'à atteindre 12 mg/jour selon la réponse clinique et la tolérance individuelles. La dose quotidienne maximale recommandée est de 12 mg.
- Il y avait peu de différence d'efficacité entre 8 et 12 mg/jour (voir la section 14.1 Essais cliniques par indication, [Crises partielles](#)), tandis que la proportion de patients présentant des effets indésirables, y compris liés à l'agressivité ou l'hostilité, a augmenté avec une dose croissante (voir la section 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).
- **Enfants (< 7 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du pérampanel chez les enfants de moins de 7 ans n'ont été démontrées, par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation

dans ce groupe d'âge (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Enfants](#)).

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les études cliniques sur le pérampanel n'ont pas inclus de nombres suffisants de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du pérampanel dans la population plus âgée (voir la section 14.1 [Essais cliniques par indication](#)). En raison de la probabilité accrue d'effets indésirables chez les personnes âgées, il est recommandé de procéder aux augmentations posologiques au cours de la période d'ajustement pas plus souvent que toutes les 2 semaines (voir les sections 1.2 [Personnes âgées](#) et 7.1.4 [Personnes âgées](#)).
- **Patients présentant une insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ou chez les patients sous hémodialyse (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Insuffisance rénale](#)).
- **Patients présentant une insuffisance hépatique: Dosage** Un ajustement de la posologie est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée en tenant compte de l'exposition plus élevée et la plus longue demi-vie du pérampanel. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 4 mg pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La dose initiale doit être de 2 mg par jour avec des augmentations par palier de 2 mg toutes les deux semaines jusqu'à l'atteinte de la dose cible. Les augmentations de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, comme chez tous les patients, doivent reposer sur la réponse et la tolérance cliniques. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Insuffisance hépatique](#)).
- **Arrêt de Taro-Perampanel** : La dose doit être réduite progressivement lors de l'arrêt de Taro-Perampanel. Cependant, compte tenu de sa longue demi-vie et de la lente diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte, la prise de Taro-Perampanel peut être arrêtée brutalement en cas d'absolue nécessité (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#)).

4.3 Administration

Taro-Perampanel doit être pris par voie orale une fois par jour avant le coucher.

4.4 Dose oubliée

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

En cas d'oubli de plus d'une dose pendant une période continue de moins de cinq demi-vies (trois semaines pour les patients ne prenant pas de médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme

du pérampanel et une semaine pour les patients prenant des médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel), il convient d'envisager la reprise du traitement au dernier niveau de dose administré (voir la section 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

5 SURDOSAGE

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Les comprimés de Taro-Perampanel (pérampanel) sont fournis comme suit :

Comprimé de 2 mg : Comprimés orange, ronds, pelliculés et gravés avec un « 2 » sur une face et lisses sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 40 comprimés.

Comprimé de 4 mg : Comprimés rouges, ronds, pelliculés et gravés avec un « T 4 » sur une face et lisses sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 30 comprimés

Comprimé de 6 mg : Comprimés roses, ronds, pelliculés et gravés avec un « T 6 » sur une face et lisses sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 30 comprimés

Comprimé de 8 mg : Comprimés rose foncé, ronds, pelliculés et gravés avec un « T 8 » sur une face et lisses sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 30 comprimés.

Comprimé de 10 mg : Comprimés verts, ronds, pelliculés et gravés avec un « T 10 » sur une face et lisses sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 30 comprimés

Comprimé de 12 mg : Comprimés bleus, ronds, pelliculés et gravés avec un « T 12 » sur une face et lisses sur l'autre. Ils sont fournis dans des flacons en PEHD de 30 comprimés et dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) de 30 comprimés

Les comprimés de Taro-Perampanel contiennent 2 mg, 4mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg de pérampanel (sous forme de pérampanel hydraté au 3/4) et les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, povidone, stéarate de magnésium et l'enrobage contient : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol 8000, talc et les colorants suivants :

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

Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge

Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge

Comprimés de 8 mg : oxyde ferrique rouge, FD&C bleu n° 2, FD&C rouge n° 40

Comprimés de 10 mg : oxyde ferrique jaune, FD&C bleu n° 2

Comprimés de 12 mg : FD&C bleu n° 2

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg	Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, povidone, stéarate de magnésium et l'enrobage contient : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol 8000, talc et les colorants suivant : Comprimés de 2 mg : oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique rouge Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge Comprimés de 8 mg : oxyde ferrique rouge, FD&C bleu n° 2, FD&C rouge n° 40 Comprimés de 10 mg : oxyde ferrique jaune, FD&C bleu n° 2 Comprimés de 12 mg : FD&C bleu n° 2

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTE »](#) de la section 3.

Généralités

Hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes : Des réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (également désignées comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) ont été signalées chez des patients prenant des antiépileptiques, y compris le pérampanel. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse peut être mortel ou menacer le pronostic vital. Il s'accompagne généralement (mais pas exclusivement) de fièvre, d'éruptions cutanées, de lymphadénopathie ou d'enflure du visage, en association à des effets sur un autre système ou organe, comme une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite pouvant ressembler à une infection virale aiguë. L'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que cette affection s'exprime de maintes façons différentes, d'autres systèmes et organes non mentionnés ici pourraient être touchés. Il importe de noter que les manifestations précoces d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même si l'éruption cutanée n'apparaît pas de façon évidente. Si de tels signes ou symptômes surviennent, le patient doit faire l'objet d'une évaluation immédiate. Si aucune autre cause possible ne peut être établie pour ces signes ou symptômes, il faut mettre fin au traitement par le pérampanel et envisager d'autres options thérapeutiques (voir la section 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, [Arrêt de Taro-Perampanel](#)).

Diminution importante des concentrations sanguines moyennes de pérampanel pour les patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A en concomitance (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne) : La carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne (tous des inducteurs puissants du cytochrome P450) diminuent les concentrations plasmatiques et l'efficacité du pérampanel de façon cliniquement significative par rapport aux patients qui ne prennent pas ces médicaments antiépileptiques (voir les sections 9.4 [Interactions médicament-médicament](#) et 14.1 [Essais cliniques par indication](#)). Le taux de fréquence des effets indésirables dans les études cliniques était souvent plus élevé en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants, reflétant apparemment les taux sanguins moyens supérieurs de pérampanel dans cette condition d'utilisation.

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

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

Cela signifie que i) les doses supérieures à 12 mg/jour ne peuvent être recommandées pour aucun patient et que ii) les informations sur la plage de dose efficace maximale spécifiquement pour la population des patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont insuffisantes (voir les sections 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 9.4 Interactions médicament-médicament, [Interactions entre Taro-Perampanel et les autres médicaments antiépileptiques](#)).

Interactions médicamenteuses : Puissants inducteurs du CYP3A autres que les médicaments antiépileptiques : Les puissants inducteurs du CYP3A autres que les médicaments antiépileptiques (comme la rifampine, le millepertuis et certains antirétroviraux) doivent être évités en raison de leur potentiel de réduction significative des concentrations sanguines de pérampanel (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Dépendance/tolérance

Potentiel d'abus : Des précautions s'imposent chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie et les signes d'utilisation abusive du pérampanel doivent être surveillés chez ces patients (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, [Abus et dépendance/responsabilité](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

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

Système endocrinien et métabolisme

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

Neurologique

Retrait des médicaments antiépileptiques : Bien que le pérampanel ait une longue demi-vie, il peut être souhaitable, comme avec tous les médicaments antiépileptiques, d'arrêter progressivement la

prise de Taro-Perampanel pour minimiser le potentiel d'augmentation de la fréquence des crises épileptiques. Cependant, compte tenu de sa longue demi-vie et de la lente diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte, Taro-Perampanel peut être arrêté brutalement en cas d'absolue nécessité (voir la section 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)).

Effets liés à l'agressivité et à l'hostilité : Voir la section 3 [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#).

Étourdissements, troubles de la démarche et de la coordination, chutes : Le péramppanel a causé des augmentations liées à la dose des effets liés à des étourdissements, des troubles de la démarche ou de la coordination et des chutes. En l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, le taux d'effets liés à la coordination pour les doses de 8 à 12 mg/jour de péramppanel était de 54 % pour le péramppanel contre 15 % pour le placebo. En présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux étaient de respectivement 47 % et 13 % (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Tableau 4).

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

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

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

Ophtalmologique

Lors d'études cliniques contrôlées de phase 3, le traitement avec le péramppanel a été associé à des effets indésirables liés à la vision principalement chez la population des patients prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et d'une manière apparemment liée à la dose (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Tableau 2 et Tableau 3). Dans cette population de patients, la diplopie a été signalée à un taux de 5 % dans le groupe recevant 12 mg/jour de péramppanel comparativement à un taux de 2 % pour les doses plus faibles et de 1 %

dans le groupe placebo. Une vision floue a été signalé à un taux de 5 % dans le groupe recevant 12 mg/jour comparativement à un taux de respectivement 4 % et 0 % dans les groupes 8 et 4 mg/jour et à un taux de 2 % dans le groupe placebo. Sur l'ensemble des patients répartis aléatoirement pour recevoir le pérampanel, 4 patients (0,4 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés à la vision (chacun d'eux pour une diplopie).

Psychiatrique

Données d'essais cliniques liées à des réactions psychiatriques et comportementales graves : En général, dans les études sur l'épilepsie de phase 3 contrôlées par placebo, les effets neuropsychiatriques ont été rapportés plus fréquemment chez les patients prenant le pérampanel que chez les patients prenant un placebo. Cela est vrai à la fois en la présence et en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants; sans surprise, les taux sont cependant plus faibles en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, reflétant apparemment les taux sanguins moyens inférieurs de pérampanel (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Tableau 2 et Tableau 3).

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

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

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

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

Les effets psychiatriques observés chez les volontaires sains prenant le pérampanel comprennent paranoïa, humeur euphorique, agitation, colère, changements de l'état mental et désorientation ou confusion mentale. Dans les essais qui ne portaient pas sur l'épilepsie, les effets psychiatriques

qui se sont produits plus fréquemment chez les sujets traités avec le pérampanel que chez les sujets traités avec un placebo ont inclus désorientation, délire et paranoïa.

- **Adolescents (de 12 à 17 ans) :** Chez les adolescents recevant le pérampanel à des doses de 8 à 12 mg/jour, avec ou sans médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, les taux d'incidence combinés totaux d'effets indésirables de la catégorie agressivité ou hostilité dans l'ensemble des 5 études d'appoint de phase 3 contrôlées par placebo ont été de 18,1 %, comparativement à 7,6 % pour le placebo. Les effets de cette catégorie comprenaient l'agressivité, l'irritabilité, la laceration cutanée, le comportement anormal, la colère, l'agitation, la paranoïa, le trouble de la personnalité et la violence physique (voir la section 8.2.1 [Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#), Tableau 7).

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

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

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

L'agressivité a été observée fréquemment (8,3 %) chez les enfants de 7 à 11 ans, à toutes les doses, comparativement aux adolescents (9,1 %) et aux adultes (1,2 %) recevant des doses de 4 à 12 mg/jour (voir la section 8.2.1 [Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#), Tableau 6).

Recommandations au professionnel de la santé : Les patients, leur fournisseur de soins et leur famille devraient être avisés que Taro-Perampanel peut augmenter le risque d'effets psychiatriques. Ils devraient être avisés d'éviter l'alcool. Les patients doivent être suivis pendant le traitement et pendant au moins un mois après la dernière dose de Taro-Perampanel, en particulier lors de la prise des doses plus élevées, pendant les premières semaines de la thérapie médicamenteuse (période d'ajustement) ou lors des augmentations de la dose. La posologie de Taro-Perampanel doit être réduite si ces symptômes apparaissent. Interrompez définitivement la prise de Taro-Perampanel en cas de symptômes ou de comportements psychiatriques persistants graves ou qui empirent et envoyez le patient passer une évaluation psychiatrique (voir les section 4.2 Posologie recommandé et modification posologique, [Arrêt de Taro-Perampanel](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Informations et conseils à donner aux patients](#)).

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

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

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

Au total, 43 892 patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo ont fait partie de la méta-analyse. Environ 75 % des patients faisant partie de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie; pour la majorité des indications autres que l'épilepsie, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) a été administré en tant que monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo; pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) était administré en tant que traitement d'appoint à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d. que les patients des deux groupes de traitement étaient traités au moyen d'un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires mis en évidence par la méta-analyse (0,43 % pour les patients qui prenaient le médicament antiépileptique par rapport à 0,24 % pour les patients qui prenaient le placebo) repose largement sur les patients ayant reçu une monothérapie (médicament antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La conception de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, à la fois parce que cette population est minoritaire dans l'étude et parce que la comparaison entre le médicament et le placebo dans cette population est confondue par la présence d'un médicament antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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

Femmes aptes à procréer et contraception hormonale

Il a été démontré que l'utilisation du pérampanel avec des contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel diminue l'exposition moyenne au lévonorgestrel d'environ 40 %. Par conséquent, utiliser le pérampanel avec les contraceptifs oraux ou sous la forme d'implants peut rendre ceux-ci moins efficaces; une méthode non hormonale supplémentaire (dispositif intra-utérin [DIU], préservatif masculin) doit être utilisée (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, [Contraceptifs oraux](#)).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du pérampanel sur la fertilité à la suite d'une exposition chez les humains (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Informations et conseils à donner aux patients

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

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

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

Idées et comportements suicidaires

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

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

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

Doses oubliées

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

Retrait des médicaments antiépileptiques

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

Alcool et autres dépresseurs du SNC

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

Contraceptifs

Informez les patients que Taro-Perampanel peut diminuer l'efficacité des contraceptifs contenant du lévonorgestrel.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Dans les études animales, le pérampanel a induit une toxicité pour le développement chez les rates et les lapines gravides à des expositions cliniquement pertinentes (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Étant donné que le risque potentiel pour l'humain est inconnu, Taro-Perampanel ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si le bienfait potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus (voir la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée si des femmes décident de devenir enceintes pendant le traitement avec Taro-Perampanel.

Travail et accouchement : L'effet du pérampanel sur le travail et l'accouchement chez les femmes enceintes n'est pas connu.

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

7.1.2 Allaitement

Des études menées sur des rates allaitantes ont montré que le pérampanel ou ses métabolites sont excrétés dans le lait et peuvent entraîner une toxicité pour le développement de la progéniture. On ne sait pas si le pérampanel est excrété dans le lait humain. En raison du risque d'effets indésirables graves de Taro-Perampanel chez les nourrissons, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter la prise de Taro-Perampanel. Taro-Perampanel ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bénéfices l'emportent sur les risques (voir la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (7 à 11 ans): L'efficacité du pérampanel a été évaluée chez les enfants de 7 ans ou plus au

moyen d'une approche d'extrapolation basée sur les données d'études précédentes sur le pérampanel menées chez des adultes et adolescents présentant des crises d'épilepsie partielles et sur des données pharmacocinétiques recueillies chez des adultes, des adolescents et des enfants. L'approche d'extrapolation reposait sur l'atteinte dans cette population de patients d'une exposition générale au pérampanel similaire par rapport aux adultes prenant les doses recommandées.

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

Enfants (< 7 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du pérampanel chez les enfants de moins de 7 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

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

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

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

Classe par système et organe/terme privilégié	Placebo n = 227 %	Pérampanel		
		4 mg n = 71 %	8 mg n = 156 %	12 mg n = 85 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	1	6	3	5
Troubles oculaires				
Vision floue	1	3	3	4
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	4	4	5	5
Nausées	4	4	8	11
Paresthésie orale	0	0	0	2
Vomissements	3	4	3	6
Infections et infestations				

Pharyngite	1	0	0	4
Infection des voies respiratoires supérieures	2	3	3	5
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures				
Atteinte à la poitrine	0	0	0	2
Contusion	2	0	4	6
Excoriation	1	1	2	2
Chutes	4	1	4	18
Fracture de la main	0	0	1	4
Blessure à la tête	1	0	1	2
Entorse	1	0	1	2
Égratignure	0	0	0	2
Lacération cutanée	1	0	2	6
Enquêtes				
Prise de poids	1	9	3	6
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Arthralgie	2	0	3	5
Douleur au dos	2	1	1	7
Douleurs musculosquelettiques	1	1	1	5
Myalgie	2	0	2	5
Douleur aux extrémités	1	0	4	6
Œdème périphérique	0	1	1	4
Troubles du système nerveux				
Asthénie	1	1	2	2
Ataxie	0	1	6	15
Aphasie	1	0	1	2
Trouble de l'équilibre	1	0	6	5
Convulsions	3	0	2	4
Troubles de la coordination	0	1	1	2
Étourdissements	10	13	31	48
Dysarthrie	0	0	6	7
Fatigue	4	9	13	20
Perturbation de la démarche	2	0	10	4
Hypoesthésie	1	0	0	2
Léthargie	1	0	0	2
Dégradation de la mémoire	1	0	1	2
Paresthésie	0	0	1	4
Somnolence	7	7	20	21
Troubles psychiatriques				
Agressivité	1	0	1	2
Colère	1	0	0	7
Anxiété	1	3	2	2
État confusionnel	0	0	1	2
Dépression	1	0	1	5
Humeur euphorique	0	0	0	2
Insomnie	7	0	5	9

Irritabilité	5	3	10	15
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	0	0	0	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2	1	1	5
Douleur oropharyngée	1	4	1	4
Rhinorrhée	2	0	1	4
Épistaxis	0	0	1	4

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

Classe par système et organe/terme privilégié	Placebo n = 227 %	Pérampanel		
		4 mg n = 88 %	8 mg n = 230 %	12 mg n = 150 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	1	2	4	5
Troubles oculaires				
Diplopie	1	2	2	5
Vision floue	2	0	4	5
Troubles gastro-intestinaux				
Douleurs abdominales	2	1	2	3
Nausées	5	1	4	7
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	4	1	4	5
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures				
Chutes	3	2	6	7
Blessure à la tête	2	1	1	3
Investigations				
Hausse de la gamma-glutamyltransférase	< 1	0	1	2
Augmentation du poids	1	1	5	4
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyponatrémie	< 1	0	0	3
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur au dos	2	2	2	4
Myalgie	2	1	1	3
Troubles du système nerveux				
Asthénie	< 1	0	2	2
Ataxie	0	0	1	5
Trouble de l'équilibre	< 1	0	5	3
Étourdissements	8	21	33	42
Dysarthrie	0	2	1	2
Fatigue	4	8	7	9
Perturbation de la démarche	1	2	1	4
Maux de tête	10	13	10	15
Hypersomnie	0	1	1	3
Hypoesthésie	< 1	0	0	3

Dégradation de la mémoire	1	0	1	2
Paresthésie	1	0	< 1	2
Somnolence	8	11	13	15
Troubles psychiatriques				
Agressivité	0	0	1	2
Anxiété	1	1	4	5
Irritabilité	1	6	4	11
Altération de l'humeur	< 1	0	< 1	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2	0	1	3
Douleur oropharyngée	1	1	1	2
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés				
Éruption cutanée	2	3	4	3

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

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

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

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

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

Les trois effets les plus communs ayant mené à un abandon lors des études cliniques contrôlées de phase 3 portant sur les crises partielles étaient les étourdissements, la somnolence et la fatigue. À des doses plus élevées, les effets indésirables ayant les plus fréquemment menés à un arrêt du traitement

(≥ 1 % dans les groupes 8 mg ou 12 mg de pérampanel et supérieurs au placebo) étaient les étourdissements, la somnolence, les vertiges, l'agressivité, la colère, l'ataxie, la vision trouble, l'irritabilité et la dysarthrie.

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

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

Comparaison entre les sexes et les races : Aucune différence significative n'a été notée entre les sexes dans l'incidence des effets indésirables. Même si le nombre de patients non de race blanche était faible, aucune différence dans l'incidence des effets indésirables par rapport aux patients de race blanche n'a été observée (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, [Populations particulières](#)).

Abus et dépendance/responsabilité : Le potentiel d'abus chez l'humain des doses orales uniques de pérampanel (8 mg, 24 mg et 36 mg) a été comparé à l'alprazolam C-IV (1,5 mg et 3 mg), et à la kétamine par voie orale C-III (100 mg) dans une étude chez des polyconsommateurs récréatifs. Les doses supra-thérapeutiques de 24 et 36 mg de pérampanel ont produit des réponses pour le critère « Euphorie » qui étaient similaires aux doses de 100 mg de kétamine et de 3 mg d'alprazolam. Les réponses aux critères « Appréciation du médicament », « Appréciation globale du médicament » et « Volonté de prendre le médicament à nouveau » pour le pérampanel étaient statistiquement plus faibles que pour 100 mg de kétamine. Les doses de 24 et 36 mg de pérampanel ont en outre produit des réponses significativement plus élevées que 100 mg de kétamine pour le critère « Mauvais effets du médicament ». Pour le critère « Sédation », les doses de 24 et 36 mg de pérampanel ont produit des réponses similaires à 3 mg d'alprazolam et supérieures à 100 mg de kétamine (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Dépendance/tolérance](#)).

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

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

Dépendance physique et psychologique : Le potentiel de production de symptômes de sevrage du pérampanel n'a pas été suffisamment évalué. Les données de 92 (6,2 %) patients provenant d'études cliniques à double insu sur les crises partielles et de 182 (14,9 %) patients provenant d'études ouvertes

suggèrent que l'arrêt brusque du pérampanel n'a produit aucun signe ou symptôme qui soit associé à un syndrome de sevrage indicatif d'une dépendance physique. En raison de la capacité du pérampanel de produire des effets indésirables de type euphorie chez l'humain, la dépendance psychologique ne peut être exclue.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Crises partielles et crises tonico-cloniques généralisées primaires : Les données relatives aux crises partielles sont également représentatives des résultats des effets indésirables des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adultes et les adolescents (12 à 17 ans).

Adolescents (12 à 17 ans) :

Le Tableau 5 présente l'incidence des effets indésirables survenant en cours de traitement chez $\geq 2\%$ des adolescents atteints de crises partielles et de crises généralisées tonico-cloniques primaires au cours des cinq études d'appoint contrôlées de phase 3 (n = 152 patients, au total, affectés au hasard au pérampanel à une dose de 4 à 12 mg/jour plus d'autres médicaments antiépileptiques), pour lesquels la fréquence a été plus élevée qu'avec le placebo (n = 66).

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

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

Pharyngite à streptocoques	0	0	0	3
Sinusite	0	0	0	3
Infection des voies respiratoires supérieures	0	8	6	15
Infection des voies urinaires	0	3	0	3
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions				
Morsure d'animal	0	0	0	3
Entorse	0	0	1	3
Blessure à un membre	0	0	2	6
Analyses				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	0	0	0	3
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	0	0	0	3
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	2	8	0	6
Hausse du taux sanguin de triglycérides	0	0	0	3
Prise de poids	2	6	4	6
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	2	0	5	12
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	8	22	20	30
Écoulement de bave	0	0	1	6
Hypersomnie	0	0	2	3
Migraine	0	0	0	3
Somnolence	6	11	13	30
Trouble de l'élocution	0	0	0	3
Troubles psychiatriques				
Comportement anormal	0	0	1	3
Agressivité	0	3	6	12
Humeur euphorique	0	0	0	3
Insomnie	0	0	4	3
Trouble de la personnalité	0	0	0	3
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	0	0	0	3
Troubles du système reproducteur et du sein				
Hypoménorrhée	0	0	0	3
Masse ovarienne	0	0	0	3
Rupture de l'ovaire	0	0	0	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux productive	0	0	0	3
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés				
Acné	0	0	1	3

Éruption cutanée due à la chaleur	0	3	0	3
Hyperhidrose	0	0	0	3

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

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

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

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

Enfants (7 à 11 ans) : L'innocuité du pérampanel chez les patients de 7 à 11 ans a été établie à partir des données de deux études cliniques ouvertes non contrôlées effectuées chez un total de 162 patients. De ce nombre, 117 patients ont reçu le pérampanel comme traitement d'appoint pendant au moins 6 mois et 30 l'ont reçu pendant plus de 12 mois. Aucun nouvel effet indésirable du médicament n'a été observé au cours de ces études.

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

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

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

Le profil des effets indésirables chez les enfants a été similaire en l'absence et en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants, sauf pour la somnolence, la grippe, l'irritabilité, l'agressivité et la bronchite, dont la fréquence a été plus élevée en l'absence qu'en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (somnolence : 27,4 % contre 16,7 %; grippe : 11,0 % contre 8,3 %; irritabilité : 12,3 % contre 2,8 %; agressivité : 11,0 % contre 2,8 %; bronchite : 6,8 % contre 2,8 %, respectivement).

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

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

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

Troubles cardiaques : tachycardie

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

Troubles oculaires : larmolement accru

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

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

Troubles hépatobiliaires : lithiase biliaire

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

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

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

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

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthrite, spasmes musculaires

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

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

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie

Troubles du système reproducteur et du sein : ménorragie

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

Troubles vasculaires : hypotension

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Hypersensibilité : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions les plus significatives connues avec le pérampanel sont avec :

- les médicaments antiépileptiques qui sont de puissants inducteurs du CYP3A comme la

- carbamazépine, la phénytoïne et l'oxcarbazépine;
- l'alcool;
- les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Le Tableau 8 ci-dessous présente une synthèse des conséquences de ces interactions sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre.

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

Tableau 8 : Interactions du pérampanel avec les médicaments antiépileptiques

Médicament antiépileptique administré en concomitance	Influence du médicament antiépileptique sur la concentration de pérampanel	Influence du pérampanel sur la concentration du médicament antiépileptique
Carbamazépine	Diminution env. 65 %	Diminution < 10 %
Oxcarbazépine	Diminution env. 50 %	Augmentation de 35 % ¹
Phénytoïne	Diminution env. 45 %	Aucune influence
Clobazam	Aucune influence	Diminution < 10 %
Clonazépam	Aucune influence	Aucune influence
Lamotrigine	Aucune influence	Diminution < 10 %
Lévétiracétam	Aucune influence	Aucune influence
Phénobarbital	Aucune influence	Aucune influence
Topiramate	Diminution d'env. 20 %	Aucune influence
Acide valproïque	Aucune influence	Diminution < 10 %
Zonisamide	Aucune influence	Aucune influence

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

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

Emploi concomitant de médicaments antiépileptiques inducteurs d'enzymes autres que le CYP3A4/5 : potentiel d'interaction avec le pérampanel : Le potentiel d'interaction indésirable avec le pérampanel ne peut être exclu pour les autres puissants inducteurs du cytochrome P450. Aucun effet sur l'ASC du pérampanel n'a été constaté lors d'une analyse pharmacocinétique de population sur des patients présentant des crises partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires dans les études cliniques (40 patients ont reçu du phénobarbital en concomitance et 9 patients ont reçu de la primidone en concomitance); un effet modeste du phénobarbital et de la primidone pouvant causer une diminution des concentrations de pérampanel ne peut cependant pas être exclu.

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

Effet des puissants inhibiteurs du cytochrome P450 sur le pérampanel (y compris le kétoconazole et la clarithromycine) : Les puissants inhibiteurs du CYP450, tels que le kétoconazole et la clarithromycine, devraient augmenter les concentrations de pérampanel. La co-administration d'une dose unique de 1 mg de pérampanel avec des doses uniques quotidiennes de 400 mg de kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) pendant 8 jours chez des sujets sains a augmenté l'ASC du

pérampanel de 20 % et a prolongé la demi-vie du pérampanel de 15 % (68 h contre 58 h). Toutefois, des effets plus importants ne peuvent être exclus avec des doses cliniquement efficaces de pérampanel (de 4 à 12 mg) ni avec le kétoconazole administré pendant une plus longue période. Des effets plus importants peuvent aussi être observés lorsque le pérampanel est associé à un inhibiteur du CYP3A ayant une demi-vie plus longue que le kétoconazole.

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

Contraceptifs oraux : Chez des femmes en bonne santé, l'administration de 12 mg (mais pas de 4 ou de 8 mg/jour) de pérampanel pendant 21 jours en concomitance avec un contraceptif oral combiné (dose unique de 30 µg d'éthinylestradiol et de 150 µg de lévonorgestrel) a diminué l'exposition au lévonorgestrel (les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC) d'approximativement 40 %. L'ASC de l'éthinylestradiol n'a pas été modifiée par 12 mg de pérampanel tandis que sa C_{max} a été diminuée de 18 %. Par conséquent, utiliser le pérampanel avec les contraceptifs oraux ou sous la forme d'implants contenant du lévonorgestrel peut rendre ceux-ci moins efficaces; une méthode non hormonale supplémentaire (dispositif intra-utérin [DIU], préservatif masculin) doit être utilisée (voir la section 7.1.1 Femmes enceintes, [Femmes en âge de procréer et contraceptifs hormonaux](#)).

Alcool et autres déprimeurs du SNC : Les effets du pérampanel sur les activités nécessitant des capacités de réaction et de la vigilance comme la conduite automobile ont été additifs ou synergiques à ceux de l'alcool, comme l'a montré une étude d'interaction pharmacodynamique menée chez des volontaires sains. L'administration répétée de pérampanel à raison de 12 mg/jour a augmenté les niveaux de colère, de désorientation et de dépression comme cela a été évalué à l'aide de l'échelle « *Profile of Mood State* » d'évaluation de l'humeur en 5 points (voir la section 10.2 Pharmacodynamie, [Interactions avec l'alcool](#)). Les patients qui prennent le pérampanel devraient donc être avisés d'éviter la consommation d'alcool (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Psychiatrique](#)). Ces effets peuvent également être observés lorsque le pérampanel est utilisé en association avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC) (comme les benzodiazépines, les barbituriques, les narcotiques et les antihistaminiques sédatifs).

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

Enfants: Des études sur les interactions médicamenteuses n'ont été effectuées que chez des adultes. Dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur des adolescents de 12 ans ou plus, la différence n'a été importante pour aucun des paramètres comparativement à la population adulte.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

jeun (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, [Absorption](#)).

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

Électrophysiologie cardiaque : Les effets électrocardiographiques du pérampanel ont été déterminés lors d'une étude de pharmacologie clinique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo/moxifloxacine chez des sujets sains. Le pérampanel a été administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 12 mg/jour pendant 7 jours. On n'a pas observé d'allongement de l'intervalle QT cliniquement significatif causé par le pérampanel à des doses de 6 ou de 12 mg (c.-à-d. que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand QTc ajusté pour le placebo et corrigé pour la valeur de référence était inférieure à 10 ms). L'étude n'a révélé aucun effet du pérampanel lié à la dose ou cliniquement important sur la durée QRS.

10.3 Pharmacocinétique

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

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

Absorption :

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

Distribution :

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

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

Métabolisme :

Le pérampanel est fortement métabolisé par une oxydation primaire suivie d'une glucuroconjugaison. Le métabolisme du pérampanel dépend principalement du CYP3A selon les résultats d'une étude

clinique obtenus chez des sujets en santé ayant reçu du pérampanel radiomarqué, et corroborés par des études *in vitro* utilisant des CYP humains recombinants et des microsomes hépatiques humains.

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

Élimination :

Après l'administration d'une dose radiomarquée de pérampanel à 8 sujets adultes sains de sexe masculin, la radioactivité récupérée dans les excréta était essentiellement composée d'un mélange de métabolites oxydés et conjugués dans une proportion d'environ 70 % dans les selles et 30 % dans l'urine. Les constituants qui représentaient la plus forte proportion (%) de la radioactivité récupérée dans les excréta étaient les métabolites produits par l'intermédiaire du CYP3A, M1 et M4 (13 % et 9 %, respectivement), et la molécule mère (6 %).

Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données combinées de 19 études de phase 1, le $t_{1/2}$ moyen du pérampanel était de 105 heures. Lorsque le pérampanel a été administré en association avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A, le $t_{1/2}$ moyen a été de 25 heures. La clairance apparente du pérampanel chez les sujets sains et les patients était d'environ 12 ml/min.

Populations et états pathologiques particuliers

- Enfants

Enfants (< 7 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du pérampanel chez les enfants de moins de 7 ans n'ont été démontrées, par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Les données issues d'études de pharmacocinétique de population (modélisation) chez des patients âgés de 4 à 6 ans montrent que l'exposition dans cette population est supérieure d'environ 75 % à celle des adultes recevant des doses similaires.

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

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

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucun effet significatif de l'âge sur la clairance apparente du pérampanel n'a été constaté dans une analyse pharmacocinétique de population sur n = 11 patients ≥ 65 ans présentant des crises partielles et recevant jusqu'à 12 mg/jour de pérampanel en comprimés dans le cadre d'études contrôlées par placebo.
- **Sexe :** Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant jusqu'à 12 ou 8 mg/jour, respectivement, de pérampanel en comprimés dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo, la clairance du pérampanel chez les femmes a été 18 % plus faible que chez les hommes. Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction du sexe.
- **Origine ethnique :** Aucun effet significatif de la race sur la clairance du pérampanel n'a été observé dans une analyse pharmacocinétique sur une population de patients qui comprenait 614 patients de race blanche, 108 patients de race asiatique non d'origine chinoise, 97 patients d'origine chinoise et 15 patients de race noire atteints de crises d'épilepsie partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires recevant respectivement jusqu'à 12 ou 8 mg/jour de pérampanel en comprimés dans le cadre d'études contrôlées par placebo.
- **Insuffisance hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques du pérampanel en comprimés après l'administration d'une dose unique de 1 mg ont été évalués chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B, respectivement) par rapport à 12 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. L'exposition totale (libre et liée aux protéines) (ASC_{0-inf}) au pérampanel était 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et a plus que doublé (2,55 fois) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. L'ASC_{0-inf} du pérampanel libre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée était respectivement 1,8 fois et 3,3 fois celle des témoins sains appariés. Le t_{1/2} a été prolongé chez les sujets présentant une insuffisance légère (306 h contre 125 h) et chez les sujets présentant une insuffisance modérée (295 h contre 139 h) par rapport aux volontaires sains appariés. Le pérampanel n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude particulière n'a été menée afin d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques du pérampanel chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée sur les données regroupées provenant de patients atteints de crises partielles ou de crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant jusqu'à 12 ou 8 mg/jour, respectivement, de pérampanel en comprimés dans des études cliniques contrôlées par placebo. Selon la définition retenue, l'insuffisance rénale légère correspondait à une clairance de la créatinine < 80 ml/min (n = 59 sur 764 au total). Les résultats ont montré que, en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance, la clairance apparente a été un peu inférieure, de 15,5 %, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 30) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (n = 442) avec une hausse correspondante de 18 % de l'ASC. En revanche, en l'absence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A pris en concomitance, la clairance apparente du pérampanel a été un peu augmentée, de 10,5 %, chez

les patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 49) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (n = 332) avec une diminution correspondante de 10 % de l'ASC. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère compte tenu des chevauchements importants dans l'exposition entre les sujets normaux et ceux avec une insuffisance rénale légère. Il n'y avait pas assez de patients atteints d'une insuffisance rénale modérée pour justifier une posologie pour cette population. Le pérampanel n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ni chez les patients sous hémodialyse.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : pérampanel

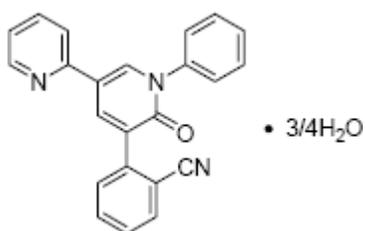
Nom chimique : hydrate de benzonitrile 2-(2-oxo-1-phényl-5-pyridine-2-yl-1,2-dihydropyridine-3-yl)
(4:3)

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

362,89 (hydraté au 3/4)

349,38 g/mol (anhydre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques: Le pérampanel est une poudre blanche à blanc jaunâtre.
Le pérampanel est soluble dans le diméthylformamide et le dichlorométhane, peu soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans le méthanol et l'alcool et pratiquement insoluble dans l'eau, avec une légère amélioration à pH acide.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Crises partielles

- Études 304, 305 et 306 :

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

Les patients de ces trois études étaient atteints d'épilepsie depuis une durée moyenne d'environ 21 ans et avaient une fréquence médiane de référence des crises épileptiques variant de 9,3 à 14,3 crises par période de 28 jours. Pendant les études, plus de 85 % des patients prenaient de 2 à 3 médicaments antiépileptiques en concomitance avec ou sans stimulation concurrente du nerf vagal et environ 50 % d'entre eux prenaient au moins un médicament antiépileptique connu pour induire le CYP3A, une famille d'enzymes essentielles au métabolisme du pérampanel (c.-à-d. la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou la phénytoïne); cela a entraîné une réduction significative de la concentration sérique de pérampanel (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, [Interactions entre Taro-Perampanel et les autres médicaments antiépileptiques](#)). Les médicaments antiépileptiques pris en concomitance par au moins 10 % des patients dans les groupes placebo et pérampanel totaux étaient les suivants : la carbamazépine (34 %), la lamotrigine (32 %), l'acide valproïque (31 %), le lévétiracétam (30 %), le topiramate (20 %), l'oxcarbazépine (18 %) et le clobazam (11 %).

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

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

Résultats des études : Une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques a été observée à des doses de 4 à 12 mg par jour (voir le Tableau 9). La réponse à la dose était évidente entre 4 et 8 mg avec peu de réduction supplémentaire de la fréquence des crises épileptiques à 12 mg par jour. Les résultats des taux de répondeurs à 50 % soutiennent également les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité.

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

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

– Dose non étudiée

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

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

Le Tableau 10 présente une analyse combinant les données des trois études et regroupant les patients en fonction de l'utilisation ou non de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques du CYP3A en concomitance. L'analyse a révélé un effet réduit du traitement en présence de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pris en concomitance.

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

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

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

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

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

Étude 335 :

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

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

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

Étude 311 :

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

Crises généralisées tonico-cloniques primaires :

- Étude 332 :

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

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

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

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

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

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

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

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

^b Valeur *p* par rapport au placebo : < 0,0001.

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à double permutation et à répartition aléatoire, portant sur une dose unique (1 x 12 mg) des comprimés Taro-Perampanel à 12mg (Taro Pharmaceutical Inc.) et des comprimés ^{Pr}FYCOMPA® à 12 mg (Eisai Limited, Canada) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives obtenus auprès des 50 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Pérampanel (1 x 12 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72 h} (ng.h/mL)	13107,57 13742,87 (32,37)	13206,73 13789,91 (29,97)	99,5	94,2 – 105,2
C _{max} (ng/mL)	401,27 422,56 (31,10)	406,38 430,14 (33,99)	99,0	92,2 – 106,3
T _{max} ³ (h)	1,25 (0,50 – 3,50)	1,37 (0,50 – 24,00)		

¹ Comprimés Taro-Perampanel (pérampanel) à 12 mg (Taro Pharmaceutical Inc.)

² Comprimés ^{Pr}FYCOMPA® (pérampanel) à 12 mg (Eisai Limited, Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement

En raison de la longue demi-vie d'élimination du pérampanel, l'ASC₁ et le T_{1/2} n'ont pas pu être calculées avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

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

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

excessif a été observé; il a sinon généralement été déduit des blessures. La mortalité due à des lésions cutanées attribuées au toilettage excessif a été observée à 60 mg/kg et plus dans les études de toxicité à doses répétées chez la souris.

Une morbidité ou des décès ont été constatés chez les rats après de graves signes cliniques qui comprenaient un toilettage excessif et une automutilation chez les mâles ayant reçu 100 mg/kg et plus et chez les femelles ayant reçu 30 mg/kg et plus. Les mêmes signes cliniques ont été observés à des doses de > 3 mg/kg/jour dans l'étude sur la cancérogénicité chez la souris, y compris la perte de membres antérieurs et postérieurs et la perte de doigts. L'« augmentation du toilettage » a été observée chez les rats et les lapins adultes dans les études de reproduction et a été accompagnée d'un « gonflement des membres » chez le rat. Le « grattage excessif » a été observé à toutes les doses dans les études sur le rat et le chien juvénile. Le « toilettage excessif » a été observé dans une étude de phototoxicité de 13 semaines chez des souris glabres. La pertinence clinique de ces données pour les humains est inconnue.

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

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

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

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

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

L'administration orale de pérampanel (1, 3 ou 10 mg/kg/jour) à des rats à travers la durée de la gestation et de la lactation a entraîné des morts fœtales et la mort de nouveau-nés à des doses moyennes et élevées ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle chez les mâles et les femelles à la plus forte dose testée. Aucun effet n'a été observé sur les mesures de la fonction

neurocomportementale ou de la fonction reproductive chez les petits. La dose sans effet toxique sur le développement prénatal et postnatal chez le rat (1 mg/kg/jour) est semblable à une dose humaine de 8 mg/jour en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

^{Pr}FYCOMPA (comprimés de pérampanel, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg) Monographie de produit, Eisai Limited; Numéro de contrôle de la présentation 275884; Date de révision : 16 novembre 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rTaro-Perampanel

Comprimés de pérampanel

Lisez ce qui suit attentivement avant que vous ou votre enfant ne commenciez à prendre des **Taro-Perampanel** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé ou de celui de votre enfant et du traitement avec votre ou son professionnel de santé, et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Taro-Perampanel**.

Mises en garde et précautions importantes

Taro-Perampanel peut entraîner des problèmes de santé mentale et de comportement graves ou potentiellement mortels, notamment :

- agressivité
- hostilité
- irritabilité
- colère
- pensées de faire du mal ou de menacer les autres
- changements inhabituels d'humeur, de comportement ou de personnalité

Ces réactions peuvent survenir même si vous ou votre enfant n'avez aucun antécédent de maladies mentales ou de problèmes de comportements.

Vous ou votre enfant, votre soignant ou celui de votre enfant et votre famille devez aviser **immédiatement** votre fournisseur de soins ou celui de votre enfant si vous ou votre enfant présentez des changements nouveaux ou inhabituels d'humeur, de comportement ou de personnalité pendant le traitement par Taro-Perampanel ou après l'arrêt du traitement. Votre fournisseur de soins ou celui de votre enfant pourrait diminuer la dose du traitement par Taro-Perampanel ou cesser le traitement.

Vous ou votre enfant devriez éviter la consommation d'alcool pendant le traitement par Taro-Perampanel. La consommation d'alcool pendant le traitement par Taro-Perampanel peut aggraver votre ou son humeur ou augmenter votre ou sa colère. Parlez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant de votre ou de sa consommation d'alcool et si vous ou votre enfant avez des antécédents ou une dépendance à l'alcool.

Pourquoi Taro-Perampanel est-il utilisé?

Taro-Perampanel est utilisé avec d'autres médicaments pour prendre en charge :

- un type de crises d'épilepsie appelées crises partielles chez les enfants de 7 ans et plus et chez les adultes.
- un type de crises d'épilepsie appelées crises tonico-cloniques chez les enfants de 12 ans et plus et chez les adultes atteints d'épilepsie.

Taro-Perampanel doit être utilisé seulement chez les patients dont les crises ne sont pas maîtrisées par les traitements habituels.

Comment Taro-Perampanel agit-il?

Taro-Perampanel appartient à un groupe de médicaments appelés antiépileptiques. Le mode d'action exact n'est pas encore tout à fait compris.

Quels sont les ingrédients dans Taro-Perampanel?

Ingrédient médicamenteux : pérampanel

Ingrédients non médicamenteux : hypromellose 2910 (HPMC), lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, macrogol/PEG 8000, povidone, talc, dioxyde de titane.

Les comprimés contiennent aussi les ingrédients non médicamenteux suivants :

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

Comprimés de 4 mg : oxyde ferrique rouge

Comprimés de 6 mg : oxyde ferrique rouge

Comprimés de 8 mg : oxyde ferrique rouge, FD&C bleu n° 2, FD&C rouge n° 40

Comprimés de 10 mg : oxyde ferrique jaune, FD&C bleu n° 2

Comprimés de 12 mg : FD&C bleu n° 2

Taro-Perampanel se présente sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas Taro-Perampanel si :

- vous ou votre enfant êtes allergique au pérampanel ou à l'un des autres ingrédients de Taro-Perampanel.

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

- souffrez ou avez souffert de dépression, de problèmes d'humeur, d'un comportement ou de pensées suicidaires.
- souffrez de problèmes hépatiques légers ou modérés.
- souffrez de problèmes rénaux modérés ou graves ou êtes sous hémodialyse.
- Avez ou avez eu un problème avec :
 - l'usage abusif de substances, y compris de médicaments d'ordonnance, de drogues illicites, ou
 - l'alcool
- prenez des contraceptifs oraux, surtout des contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel. Taro-Perampanel réduit l'efficacité des contraceptifs oraux qui contiennent du lévonorgestrel.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- allaitez ou prévoyez allaiter.
- prenez d'autres antiépileptiques comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne.
- êtes intolérant au lactose ou souffrez de l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp

- syndrome de malabsorption du glucose et du galactose
- consommez régulièrement ou occasionnellement de l'alcool.
- avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

N'arrêtez pas votre traitement ou celui de votre enfant par Taro-Perampanel sans en avoir parlé d'abord avec votre ou son professionnel de la santé. Cela pourrait entraîner une aggravation soudaine de vos crises ou celles de votre enfant ou les rendre plus fréquentes.

Réactions cutanées graves : Les antiépileptiques peuvent causer des réactions allergiques graves, comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, impliquant souvent une réaction cutanée. Ces réactions peuvent survenir peu de temps après le début du traitement ou plusieurs mois plus tard. Consultez **immédiatement** si vous ou votre enfant présentez une éruption cutanée, quelle qu'en soit la gravité, seule ou accompagnée d'une combinaison des symptômes suivants :

- toute autre réaction cutanée grave telle que la formation de cloques ou la desquamation de la bouche, du nez, des yeux ou des organes génitaux,
- fièvre,
- enflure des ganglions,
- sensation d'avoir la grippe,
- enflure du visage et/ou des jambes,
- problèmes liés au foie, aux reins, au cœur, aux poumons ou à d'autres organes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Taro-Perampanel peut provoquer chez vous ou votre enfant des vertiges, de la somnolence et des troubles de la coordination. Ces effets peuvent être aggravés si vous ou votre enfant consommez de l'alcool. Ne pas conduire, ne pas utiliser de machines et ne pas effectuer d'activités qui exigent que vous ou votre enfant soyez vigilant(e) jusqu'à ce que vous sachiez comment Taro-Perampanel vous affecte ou affecte votre enfant.

Chutes et blessures : Taro-Perampanel peut provoquer chez vous ou votre enfant de la somnolence, des vertiges et des troubles de l'équilibre et de la coordination. Cela augmente le risque de chute, ce qui peut entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à une chute, en particulier en cas de modification de la dose administrée, ou si vous êtes une personne âgée.

Pensées et comportements suicidaires : Taro-Perampanel peut provoquer chez vous ou votre enfant des pensées et des comportements suicidaires ou une dépression. À tout moment, si vous ou votre enfant avez l'intention de vous ou de se faire du mal ou de vous ou de se tuer ou de tuer d'autres personnes, informez-en votre ou son professionnel de la santé ou rendez-vous **immédiatement** à l'hôpital. Il peut être utile pour vous ou votre enfant de dire à un parent ou à un ami proche que vous ou votre enfant prenez Taro-Perampanel. Demandez-lui de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous dire :

- s'il pense que votre dépression ou la dépression de votre enfant s'aggrave, ou
- s'il est inquiet des changements dans votre comportement ou dans celui de votre enfant.

Grossesse et allaitement :

- On ne sait pas si Taro-Perampanel peut nuire à votre enfant à naître ou à celui de votre enfant. Informez immédiatement votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant si vous ou votre enfant tombez enceinte ou si vous pensez que vous ou votre enfant pourriez être

enceinte pendant que vous prenez Taro-Perampanel. C'est vous et votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant qui déciderez si vous ou votre enfant devez prendre Taro-Perampanel pendant la grossesse.

- **Registre des grossesses :** Si vous ou votre enfant tombez enceinte pendant le traitement par Taro-Perampanel, demandez à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant de vous inscrire ou d'inscrire votre enfant au Registre des grossesses NAAED (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry). Vous ou votre enfant pouvez vous inscrire à ce registre en appelant au 1 888 233-2334. L'objectif de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des antiépileptiques pendant la grossesse. Des renseignements sur le registre sont également disponibles sur le site web : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.
- On ne sait pas si Taro-Perampanel peut passer dans le lait maternel. Vous devez discuter avec votre professionnel de santé ou celui de votre enfant de la possibilité d'allaiter ou de prendre Taro-Perampanel.

Problèmes de vision : Taro-Perampanel peut provoquer chez vous ou votre enfant une vision double (diplopie) ou trouble. Si vous ou votre enfant avez des problèmes de vision pendant le traitement par Taro-Perampanel, parlez-en avec votre ou son professionnel de santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant toute la médication que vous ou votre enfant, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Taro-Perampanel :

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

Comment prendre Taro-Perampanel :

- Prenez ou administrez toujours Taro-Perampanel en suivant scrupuleusement les instructions de votre professionnel de la santé ou de celui de votre enfant. Il décidera de la dose qui vous convient ou convient à votre enfant. N'augmentez ou ne diminuez jamais la dose sans en parler à votre professionnel de santé ou à celui de votre enfant.
- Ne cessez pas de prendre ou d'administrer Taro-Perampanel sans en parler à votre

professionnel de santé ou à celui de votre enfant. L'arrêt soudain de Taro-Perampanel peut aggraver vos crises ou celles de votre enfant ou les rendre plus fréquentes. Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant vous dira si et quand vous ou votre enfant pouvez arrêter de prendre ce médicament.

- Prenez votre dose ou administrez la dose à votre enfant une fois par jour au moment du coucher.

Dose habituelle :

Dose initiale habituelle : Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant déterminera la dose initiale qui vous convient ou convient à votre enfant. Il peut s'agir de 2 mg ou de 4 mg une fois par jour. Votre dose ou celle de votre enfant dépendra :

- si vous ou votre enfant avez des problèmes de foie ou de reins;
- des autres antiépileptiques que vous ou votre enfant prenez.

En fonction de votre réponse et de votre tolérance ou de celles de votre enfant à Taro-Perampanel, votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant peut augmenter votre dose ou la dose de votre enfant.

Dose quotidienne maximale : 12 mg par jour

Surdosage :

Les signes de surdosage comprennent notamment :

- **changes de l'état mental**
- **agitation**
- **comportement agressif**
- **étourdissements**

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

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant sautez une dose de ce médicament, ne la rattrapez pas. Ne prenez pas ou n'administrez pas la dose manquée et continuez avec la dose suivante selon l'horaire prévu. Ne prenez pas ou n'administrez pas deux doses en même temps pour compenser la dose manquée.

Si vous ou votre enfant sautez plus d'une dose, parlez-en à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Taro-Perampanel?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez ressentir pendant le traitement par Taro-Perampanel. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.

Voici des effets secondaires possibles :

- étourdissements
- somnolence
- fatigue
- problèmes de coordination musculaire
- difficulté à marcher normalement (démarche anormale)
- vertige (sensation de tournoiement)
- gain de poids
- nausées
- diarrhée
- vomissements
- douleur articulaire
- douleurs musculaires
- sensation de faiblesse ou de manque d'énergie
- toux, écoulement nasal, fièvre, maux de gorge
- constipation
- maux de tête

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Irritabilité	✓		
Chute	✓		
Problèmes de vision : vision double (diplopie), vision trouble	✓		
RARE			
Pensées suicidaires ou changements dans les actions : comportements inhabituels, dépression, aggravation de la dépression, conduisant à des pensées d'automutilation ou de suicide		✓	
Somnolence ou fatigue extrême et/ou difficulté à coordonner les muscles normalement		✓	

Changements mentaux et de comportement : changement d'humeur inhabituel, agressivité, hostilité, changement de personnalité ou de comportement, anxiété ou excitation soudaine, sentiment de confusion		✓	
Réaction allergique : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
INCONNU			
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réaction cutanée grave pouvant toucher un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée sévère, peau qui pèle, enflure du visage, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, produire moins d'urine			✓

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos/ses activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant le page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur Taro-Perampanel :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; le site Web du fabricant www.taro.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-1975.

Le présent feuillet été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 19 mars 2024