

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **BANZEL<sup>MD</sup>**

Comprimés de rufinamide  
Comprimés de 100 mg, 200 mg et 400 mg

Norme reconnue

**Antiépileptique**

Eisai Limitée  
6925 Century Ave, Suite 701  
Mississauga (Ontario)  
L5N 7K2

**Date de la révision :**  
14 octobre 2020

**N° de contrôle : 240739**

## Sommaire

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	23
DOSAGE ET ADMINISTRATION .....	26
SURDOSAGE .....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	32
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	33
ESSAIS CLINIQUES .....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
TOXICOLOGIE .....	36
RÉFÉRENCES .....	40
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR.....</b>	<b>41</b>

**PrBANZEL<sup>MD</sup>**  
Comprimés de rufinamide

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/Teneur</b>	<b>Autres ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé 100 mg, 200 mg, 400 mg	Silice sublimée, fécule de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et sulfate sodique de lauryle

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

BANZEL (rufinamide) est indiqué à titre de traitement auxiliaire de **convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut** chez les enfants âgés de 4 ans et plus et les adultes.

Dans un essai clinique contrôlé par placebo de 12 semaines mené auprès de patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, BANZEL a diminué la fréquence du nombre total de crises, de crises toniques-atoniques (chutes brusques par dérochement des jambes) et la gravité des crises (consultez la section ESSAIS CLINIQUES).

BANZEL n'est pas indiqué pour le traitement de tout autre type de trouble convulsif.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les données sur l'utilisation de BANZEL chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées. En général, la sélection des doses pour un patient âgé doit être faite avec prudence, habituellement en commençant par la plus faible dose, en raison d'une incidence plus élevée de réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales).

**Pédiatrie (1 à < 4 ans) :** Les profils d'innocuité et de pharmacocinétique de BANZEL chez les enfants d'un an à moins de 4 ans atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ont été étudiés dans

une étude ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Raccourcissement de l'intervalle QT; RÉACTIONS INDÉSIRABLES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Populations et affections spéciales, Pédiatrie).

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins d'un an n'ont pas été étudiées. BANZEL n'est pas indiqué pour cette population de patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Patients atteints du syndrome du QT court familial ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court familial ou une présentation ou des antécédents d'un intervalle QT court (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Raccourcissement de l'intervalle QT).
- Patients présentant une hypersensibilité au rufinamide, aux dérivés de triazole ou à tout excipient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et DOSAGE ET ADMINISTRATION). Consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir la PARTIE II : DONNÉES SCIENTIFIQUES ET TOXICOLOGIE.

### **Cardiovasculaires**

#### **Raccourcissement de l'intervalle QT**

Des études structurées d'ECG ont démontré un raccourcissement de l'intervalle QT (moyenne = 20 msec pour des doses  $\geq$  2400 mg, deux fois par jour) avec un traitement au BANZEL. Dans une étude contrôlée par placebo sur l'intervalle QT menée chez 117 sujets en santé, un pourcentage plus élevé de patients traités au BANZEL (46 % à 2 400 mg, 46 % à 3 200 mg et 65 % à 4 800 mg) présentait un raccourcissement de l'intervalle QT de plus de 20 msec au  $T_{max}$  en comparaison avec un placebo (5 à 10 %). Dans cette étude contrôlée par placebo, le rufinamide a provoqué une hausse modérée du rythme cardiaque seulement chez les quatre sujets qui ont reçu la dose maximale de 7 200 mg/jour. On n'a pas observé de réductions à l'intervalle QT en-deçà de 300 msec.

Dans l'étude menée chez des patients âgés d'un an à moins de 4 ans, 12 des 25 patients traités au rufinamide (doses allant de 40 à 51 mg/kg/jour) ont présenté des hausses cliniquement marquées de la fréquence cardiaque à divers moment d'évaluation durant l'étude ou à la fin de celle-ci. Il n'y a eu aucune variation cliniquement significative de la tension artérielle chez ces patients durant l'étude. Aucune réduction de l'intervalle QT en-deçà de 300 msec n'a été observée (voir

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections spéciales, Pédiatrie).

Le degré de raccourcissement de l'intervalle QT induit par BANZEL n'est associé à aucun risque clinique connu. Le syndrome du QT court familial est associé à un risque accru de mort subite et d'arythmies ventriculaires, surtout de fibrillation ventriculaire. On pense que de tels événements surviennent principalement quand l'intervalle QT corrigé chute en-deçà de 300 msec en présence de ce syndrome. Des données non cliniques indiquent aussi qu'un raccourcissement de l'intervalle QT est associé à une fibrillation ventriculaire.

Les patients atteints du syndrome du QT court familial ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court familial ou une présentation ou des antécédents d'un intervalle QT court ne doivent pas recevoir de BANZEL (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut administrer BANZEL avec d'autres médicaments ou produits qui peuvent raccourcir l'intervalle QT avec prudence (comme la digoxine, la mexilétine, la phénytoïne et le sulfate de magnésium).

### **Dépendance/tolérance**

Le potentiel d'abus et de dépendance de BANZEL n'a pas été évalué chez les humains. Des études menées auprès de singes cynomolgus n'ont relevé aucun potentiel de dépendance physique ou psychologique.

### **Endocrinologie et métabolisme**

BANZEL contient du lactose; par conséquent, les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, d'une insuffisance en lactase Lapp ou d'une malabsorption de glucose et de galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Effets neurologiques**

#### **Retrait d'antiépileptiques**

Comme c'est le cas de tous les antiépileptiques, le retrait du BANZEL doit se faire graduellement pour réduire au minimum le risque d'induire des convulsions, d'exacerber les crises ou de provoquer un état de mal épileptique. Si un arrêt soudain du médicament s'impose sur le plan médical, la transition vers un autre antiépileptique doit se faire sous étroite supervision médicale. Dans des essais cliniques, le retrait du BANZEL s'est fait par une réduction de la dose d'environ 25 % tous les deux jours.

#### **État de mal épileptique**

Des cas d'état de mal épileptique ont été signalés pendant divers essais cliniques contrôlés sur le BANZEL. Pendant l'essai contrôlé sur le syndrome de Lennox Gastaut (SLG), 3 patients sur 74 (4 %) traités au BANZEL ont affiché un état de mal épileptique en comparaison à aucun patient sur 64 traités au placebo. Dans tous les essais contrôlés qui rassemblaient des patients atteints de différents types d'épilepsie, 11 patients parmi les 1 240 (1 %) traités au BANZEL ont affiché un état de mal épileptique en comparaison à aucun patient parmi les 635 traités à l'aide d'un

placebo. Pendant ces essais, presque 20 % des patients atteints d'état de mal épileptique ont quitté l'étude. Si le patient développe un ou des nouveaux types de crise et/ou constate une hausse de la fréquence de l'état de mal épileptique, le rapport entre le risque et les bienfaits d'un traitement continu au rufinamide doit être réévalué. Des cas d'état de mal épileptique ont été signalés après la commercialisation (consulter la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Étourdissements et ataxie**

Pendant l'essai contrôlé sur le SLG, 2 patients sur 74 (3 %) traités au BANZEL ont affiché un étourdissement en comparaison à aucun patient sur 64 traités au placebo. Quatre patients traités au BANZEL (5 %) ont constaté une ataxie en comparaison à aucun patient traité au placebo (consulter la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Dans tous les autres essais contrôlés qui rassemblaient des patients atteints de différents types d'épilepsie, 190 patients parmi les 1 166 (16 %) traités au BANZEL ont affiché un étourdissement en comparaison à 60 patients parmi les 571 (11 %) traités à l'aide d'un placebo. Trente-neuf patients traités au BANZEL (3 %) ont constaté une ataxie en comparaison à 3 patients (1 %) traités au placebo.

Il faut mentionner aux patients le potentiel de somnolence ou d'étourdissements et les avertir de ne pas conduire ou utiliser de la machinerie avant d'avoir suffisamment d'expérience de l'utilisation de BANZEL pour juger s'il modifie leurs habiletés mentales et/ou motrices.

### **Somnolence et fatigue**

Pendant l'essai contrôlé sur le SLG, 18 patients (24 %) traités au BANZEL ont affiché une somnolence en comparaison à 8 patients (13 %) traités au placebo. Sept patients traités au BANZEL (10 %) ont constaté une fatigue par rapport à 5 patients (8 %) traités au placebo.

Dans tous les autres essais contrôlés qui rassemblaient des patients atteints de différents types d'épilepsie, 128 patients (11 %) parmi les patients traités au BANZEL ont affiché une somnolence en comparaison à 50 patients (9 %) traités à l'aide d'un placebo. Une fatigue a été ressentie chez 162 (14 %) des patients traités au BANZEL en comparaison à 52 (9 %) des patients traités au placebo.

### **Effets ophtalmologiques**

Dans l'essai contrôlé sur le SGL, le traitement au BANZEL était associé à des événements indésirables liés à la vision comme la diplopie, la sécheresse oculaire, les infections oculaires, une irritation oculaire, un prurit oculaire et une vision trouble, tous à une incidence de 1 % en comparaison à 0 % chez les patients traités au placebo. Un nystagmus est survenu chez 4 % des patients traités au BANZEL en comparaison à 0 % des patients traités au moyen d'un placebo. Aucun patient traité par BANZEL n'a mis fin au traitement en raison d'événements indésirables liés à la vision (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Dans tous les autres essais contrôlés rassemblant des patients atteints de différents types d'épilepsie, le traitement au BANZEL a été associé à des réactions indésirables liés à la vision

comme la diplopie (7 %), une vision trouble (4 %) et un nystagmus (4 %) en comparaison à 2 %, 2 % et 3 %, respectivement, pour les patients ayant reçu un placebo.

## **Psychiatriques**

### **Idéation du suicide et comportements suicidaires**

Une idéation du suicide 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 que l'on puisse relever des signes d'idéation du suicide et des comportements suicidaires, auquel cas il faudra déterminer le traitement approprié. Il faut indiquer aux patients (et aux soignants de ces patients) de consulter un médecin si des signes d'idéation du suicide 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'idéation du suicide et de comportements suicidaires chez les patients traités au moyen de ces médicaments. Le mécanisme du 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 ont été traités pour des indications autres que l'épilepsie, et, 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, et, pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) a été administré en tant que traitement auxiliaire à d'autres agents antiépileptiques (c'est-à-dire que les patients des deux groupes de traitement étaient traités au moyen d'un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Par conséquent, le faible risque accru d'idéation du suicide et de comportements suicidaires signalé par suite de la méta-analyse (0,43 % pour les patients qui prennent le médicament antiépileptique par rapport à 0,24 % pour les patients qui prennent le placebo) repose largement sur les patients ayant reçu une monothérapie (médicament antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. Le concept de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idéation du suicide 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 auxiliaire dans les deux groupes.

## **Sensibilité/résistance**

### **Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes**

Le syndrome d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (également désigné en tant qu'éruptions cutanées médicamenteuses avec éosinophilie et syndromes systémiques ou DRESS), une grave réaction parfois induite par des antiépileptiques, a été associé au traitement par BANZEL dans des essais cliniques. Un patient a développé une éruption cutanée, une urticaire, de l'œdème facial, une fièvre, une numération élevée d'éosinophiles, un état de stupeur et une grave hépatite, à compter du jour 29 du traitement de BANZEL. Ils ont été observés pendant les 30 jours qu'a duré le traitement continu au BANZEL. Les symptômes se sont résorbés 11 jours après l'arrêt de BANZEL. Quatre autres cas éventuels étaient assortis d'une éruption cutanée et de l'un ou de plusieurs des symptômes parmi une fièvre, des valeurs élevées aux épreuves de fonction hépatique, une hématurie et une lymphadénopathie. Ces symptômes sont survenus chez des enfants âgés de moins de 12 ans et dans les quatre semaines qui ont suivi le début du traitement. On a observé qu'ils se résorbaient et/ou s'amélioraient à l'arrêt de BANZEL. Ce syndrome a été signalé en présence d'autres anticonvulsivants, et il se présente habituellement, bien que non exclusivement, avec une fièvre et une éruption cutanée associée d'effets sur un autre système ou organe, pouvant ou non comprendre une éosinophilie, une hépatite, une néphrite, une lymphadénopathie et/ou une myocardite. Étant donné que cette maladie s'exprime de maintes façons différentes, d'autres signes et symptômes associés à des systèmes non signalés aux présentes pourraient survenir. De plus, on a signalé de rares cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) et de syndrome de Stevens-Johnson associés au traitement par BANZEL après sa commercialisation. Si l'on soupçonne un syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques, il faut mettre fin au traitement par BANZEL et entreprendre un traitement de remplacement.

Tous les patients qui développent une éruption cutanée en prenant BANZEL doivent faire l'objet d'une étroite supervision.

### **Populations particulières**

**Femmes en âge de procréer :** Il faut avertir les femmes en âge de procréer que l'utilisation concurrente de BANZEL avec des contraceptifs hormonaux peut rendre cette méthode de contraception moins efficace (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). D'autres formes de contraception non hormonale sont recommandées au moment d'utiliser BANZEL.

**Femmes enceintes :** Le rufinamide a induit une toxicité développementale après avoir été administré par voie orale à des animaux en gestation, à des doses significatives sur le plan clinique, selon une exposition systémique. Les doses qui n'induisent aucun effet indésirable sont associées d'une ASC environ 0,2 fois celle des humains à la dose maximale recommandée pour l'humain (DMRH, 3 200 mg) et les doses élevées sont associées à des ASC plasmatiques 1,5 à 2 fois supérieures à l'ASC du plasma humain à la DMRH (consulter la section TOXICOLOGIE, Études développementales et de reproduction). Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée dans le cas des femmes enceintes. BANZEL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les bienfaits pour la mère dépassent largement le risque éventuel pour le

foetus. Si une femme décide de devenir enceinte pendant qu'elle prend BANZEL, l'utilisation de ce produit doit être réévaluée minutieusement.

### **Travail et accouchement**

L'effet de BANZEL sur le travail et l'accouchement chez les humains est inconnu.

### **Registre de grossesse**

Les médecins devraient recommander à leurs patientes enceintes qui prennent BANZEL de s'inscrire au registre nord-américain des antiépileptiques. Pour ce faire, elles peuvent composer le numéro sans frais 1-888-233-2334. À noter qu'elles doivent le faire elles-mêmes. Le site Web suivant comporte des renseignements au sujet du registre: <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

**Femmes qui allaitent :** Il est probable que le rufinamide soit excrété dans le lait maternel. En raison du potentiel de réactions indésirables graves du BANZEL chez les nourrissons, il faut décider de mettre fin à l'allaitement ou à la prise du médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

**Pédiatrie (moins d'un an) :** L'innocuité et l'efficacité du BANZEL chez les enfants de moins d'un an atteints du syndrome de Lennox-Gastaut n'ont pas été étudiées. BANZEL n'est pas indiqué chez cette population de patients.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Les études cliniques du BANZEL ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus afin de déterminer si leur réponse diffère de celle de sujets plus jeunes. En général, la sélection des doses pour un patient âgé doit être faite avec précaution, généralement en commençant par la plus faible dose, reflétant la fréquence la plus élevée de réduction de la fonction cardiaque, rénale ou hépatique et de la maladie concomitante ou d'un autre traitement.

Une étude qui évaluait la pharmacocinétique du rufinamide chez des sujets âgés n'a révélé aucune différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires du rufinamide entre les sujets jeunes et âgés, après une dose unique et multiple (consulter la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections spéciales).

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Réactions indésirables chez les adultes et les enfants âgés de 4 ans à moins de 17 ans  
Des études contrôlées par placebo et à double insu ont été menées chez des patients adultes et pédiatriques (> 4 ans) sur d'autres formes d'épilepsie, en plus de l'essai sur le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG). BANZEL a été administré à 1 978 patients à l'occasion de tous les essais cliniques sur l'épilepsie (contrôlés par placebo et ouverts). Le profil d'innocuité était semblable

entre les différentes populations épileptiques. En général, les réactions indésirables les plus souvent observées ( $\geq 10\%$ ) chez les patients épileptiques traités au BANZEL, et ce, pour toutes les doses étudiées (de 200 à 3 200 mg/jour) qui se présentaient plus souvent qu'en présence du placebo étaient les maux de tête, des étourdissements, la fatigue, la somnolence et la nausée. À la dose cible de 45 mg/kg/jour chez les enfants, les réactions indésirables les plus fréquentes ( $\geq 5\%$ ) étaient la somnolence, les vomissements, les maux de tête, la fatigue, les étourdissements, les nausées, l'influenza, la nasopharyngite et une baisse de l'appétit. À des doses pouvant aller jusqu'à 3 200 mg/jour chez les adultes, ( $\geq 5\%$ ) les réactions indésirables les plus fréquentes étaient les maux de tête, les étourdissements, la fatigue, la nausée, la somnolence, la diplopie, les tremblements, le nystagmus, une vision trouble et les vomissements. Ces réactions indésirables étaient pour la plupart légères à modérées et de nature transitoire. Dans des études cliniques contrôlées à double insu, 8,1 % (100/1 240) des patients ayant reçu BANZEL en tant que traitement auxiliaire et 4,3 % des (27/635) patients ayant reçu un placebo ont quitté l'étude en raison d'une réaction indésirable. Dans l'essai clinique sur le SLG, 8,1 % (6/74) des patients traités par BANZEL ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables, en comparaison à aucun patient sur 64 traités au placebo.

#### Enfants âgés d'un an à moins de 4 ans

Dans une étude ouverte, multicentrique et à groupes parallèles comparant BANZEL (jusqu'à 45 mg/kg/jour) comme traitement auxiliaire (n = 25) à un antiépileptique choisi par l'investigateur comme traitement auxiliaire (n = 11) chez des enfants (âgés d'un an à moins de 4 ans) atteints du syndrome de Lennox-Gastaut mal maîtrisé, le profil de réactions indésirables était en général semblable à celui observé chez les adultes et les enfants de 4 ans et plus traités au BANZEL. Les réactions indésirables associées au traitement qui sont survenues chez au moins 10 % des patients traités au BANZEL et plus souvent que dans le groupe comparateur recevant un autre antiépileptique étaient les vomissements (28 %), la pneumonie (20 %), la somnolence (20 %), la sinusite (16 %), l'otite moyenne (16 %), la bronchite (12 %), la congestion nasale (12 %), la constipation (12 %), une baisse de l'appétit (12 %), l'irritabilité (12 %) et une éruption cutanée (12 %).

#### **Réactions indésirables attribuables au médicament dans le cadre de l'essai clinique**

*Les essais cliniques se tiennent dans des conditions très spécifiques. Les réactions indésirables observées dans ces cas n'indiquent pas nécessairement les taux observés en pratique. En outre, il ne faut pas les comparer aux taux obtenus dans d'autres essais cliniques relatifs à des médicaments différents. Les renseignements liés aux effets indésirables du médicament sont utiles pour l'identification des événements indésirables découlant du médicament et des taux approximatifs.*

#### **Syndrome de Lennox-Gastaut**

La somnolence, les étourdissements, l'ataxie et une altération de la démarche comptaient parmi des réactions courantes du système nerveux central dans l'essai contrôlé mené chez des patients de 4 ans ou plus atteints du syndrome de Lennox-Gastaut qui prenaient BANZEL en tant que traitement auxiliaire. Des vomissements et la pyrexie comptaient aussi parmi les réactions

indésirables couramment signalés (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques).

Une somnolence a été signalée chez 24 % des patients traités au BANZEL en comparaison à 13 % des patients traités par placebo. Une fatigue a été signalée chez 10 % des patients traités au BANZEL en comparaison à 8 % des patients traités par placebo. Des étourdissements ont été signalés chez 3 % des patients traités au BANZEL en comparaison à 0 % des patients traités par placebo. Une ataxie et une altération de la démarche ont été signalées chez 5 % et 1 % des patients traités au BANZEL, respectivement, et chez aucun patient traité par placebo. Des troubles de l'équilibre et une coordination anormale ont tous deux été signalés chez 0 % des patients traités au BANZEL et 2 % des patients traités par placebo, respectivement.

**Tableau 1 : Incidence (%) de réactions indésirables associées au traitement dans l'étude sur le syndrome de Lennox-Gastaut selon le terme privilégié pour tous les patients traités (adultes et enfants [de 4 ans à moins de 17 ans]). (Les réactions indésirables sont survenues chez au moins 1 % des patients traités au BANZEL et plus souvent que chez les patients traités par placebo)**

<b>Système ou organe / terme privilégié</b>	<b>Placebo (N = 64) %</b>	<b>BANZEL (N = 74) %</b>
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>		
Ecchymoses	0	1
Pétéchies	0	1
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Infection de l'oreille	2	4
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie	0	1
<b>Troubles oculaires</b>		
Diplopie	0	1
Sécheresse oculaire	0	1
Infection oculaire	0	1
Irritation oculaire	0	1
Prurit oculaire	0	1
Cedème périorbital	0	1
Vision floue	0	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissement	6	22
Selles molles	2	3
Enflure des gencives	0	1
Halitose	0	1
Nausées	0	1
Œsophagite	0	1
Hypersécrétion salivaire	0	1
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		

<b>Système ou organe / terme privilégié</b>	<b>Placebo (N = 64) %</b>	<b>BANZEL (N = 74) %</b>
Fatigue	8	10
Ataxie	0	5
Difficulté à marcher	0	1
Démarche anormale	0	1
Pyrexie intermittente	0	1
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Bronchospasme	0	1
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	3	10
Rhinite	5	5
Sinusite	2	3
Grippe	0	3
Pneumonie	0	3
Bronchite aiguë	0	1
Cellulite	0	1
Diphthérie laryngienne infectieuse	0	1
Folliculite	0	1
Infection à l'herpès viral	0	1
Orgelet	0	1
Cellulite péri-orbitale	0	1
Rubéole	0	1
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé</b>		
Contusion	2	3
Blessures à la tête	2	3
Morsure d'arthropodes	0	1
Toxicité au médicament	0	1
Blessure ligamentaire	0	1
Lacération de la peau	0	1
Complication post-intervention	0	1
<b>Enquêtes</b>		
Résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique	0	1
Augmentation du rythme respiratoire	0	1
<b>Troubles métaboliques et alimentaires</b>		
Perte de l'appétit	5	10
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Troubles du dos	0	1
Raideurs musculo-squelettiques	0	1
Myalgie	0	1
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Somnolence	13	24
Maux de tête	5	7
Hyperactivité psychomotrice	3	4
Nystagmus	0	4
État de mal épileptique	0	4
Convulsions	0	3
Étourdissements	0	3
Abasie	0	1
Aphasie	0	1

<b>Système ou organe / terme privilégié</b>	<b>Placebo (N = 64) %</b>	<b>BANZEL (N = 74) %</b>
Pleurs	0	1
Céphalées de tension	0	1
Convulsion tonique	0	1
<b>Troubles psychiques</b>		
Trouble de l'alimentation	0	3
Désorientation	0	1
Hostilité	0	1
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Énurésie	0	1
Diminution de la fréquence de la miction	0	1
Rétention urinaire	0	1
<b>Troubles du système reproducteur et des seins</b>		
Retard dans les menstruations	0	3
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	0	4
Sécrétions bronchiques excessives	0	1
Douleur pharyngolaryngée	0	1
Rhinite saisonnière	0	1
Stridor	0	1
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>		
Éruption cutanée	2	7
Acné	0	3
Exanthème	0	3
Dermatite de contact	0	1
Peau sèche	0	1
Enflure du visage	0	1
<b>Troubles vasculaires</b>		
Pâleur	0	1

## Études cliniques contrôlées sur toutes les indications

### *Pédiatrie (âgés de 4 ans à moins de 17 ans)*

Au tableau 2 figurent les réactions indésirables liées au traitement survenues chez au moins 1 % des patients pédiatriques atteints d'épilepsie traités par BANZEL dans des études contrôlées par traitement auxiliaire. Leur nombre était plus élevé chez les patients traités au BANZEL que chez ceux traités par placebo.

**Tableau 2 : Incidence (%) de réactions indésirables liées au traitement chez tous les essais contrôlés par traitement auxiliaire à double insu menés chez les patients pédiatriques (de 4 à 16 ans) pour toutes les indications selon le terme recommandé à la dose recommandée de 45 mg/kg/jour (Les réactions indésirables ont été observées chez au moins 1 % des patients traités au BANZEL et plus souvent que chez les patients traités par placebo)**

Système ou organe / terme privilégié	Placebo (N = 182) %	BANZEL (N = 187) %
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>		
Coagulation intravasculaire disséminée	0	1
Leucopénie	0	1
Neutropénie	0	1
<b>Troubles cardiaques</b>		
Tachycardie	0	1
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Infection de l'oreille	1	3
Vertige	0	2
Acouphène	0	1
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie	0	1
<b>Troubles oculaires</b>		
Diplopie	1	4
Chalazion	0	1
Hyperémie conjonctivale	0	1
Conjonctivite allergique	0	1
Enflure de l'œil	0	1
Douleurs oculaires	0	1
Larmolement accru	0	1
Vision floue	0	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissement	7	17
Nausées	3	7
Douleurs du haut de l'abdomen	2	3
Inconfort abdominal	0	1
Incontinence fécale	0	1
Halitose	0	1
Enflure des gencives	0	1
Œsophagite	0	1
Gêne dans l'estomac	0	1
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Fatigue	8	9
Ataxie	1	4
Altération de la démarche	0	2
Difficulté à marcher	0	1
Œdème facial	0	1
Sentiment d'anormalité	0	1
Éruption cutanée au site de l'injection	0	1
Malaise	0	1
Œdème périphérique	0	1
<b>Troubles du système immunitaire</b>		

<b>Système ou organe / terme privilégié</b>	<b>Placebo (N = 182) %</b>	<b>BANZEL (N = 187) %</b>
Hypersensibilité	1	2
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	4	5
Rhinopharyngite	3	5
Bronchite	2	3
Sinusite	2	3
Infection virale	1	2
Pneumonie	1	2
Pharyngite streptococcique	1	2
Cellulite	0	1
Diphthérie laryngienne infectieuse	0	1
Abcès gingival	0	1
Orgelet	0	1
Rubéole	0	1
Infection du tractus urinaire	0	1
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé</b>		
Atteinte à l'abdomen	0	1
Morsure d'arthropodes	0	1
Atteinte à la poitrine	0	1
Fracture du pied	0	1
Lésion	0	1
Blessure ligamentaire	0	1
Fracture aux membres inférieurs	0	1
Douleur après l'intervention	0	1
Lacération de la peau	0	1
<b>Enquêtes</b>		
Perte de poids	1	2
Hausse des enzymes hépatiques	0	1
Augmentation du rythme respiratoire	0	1
<b>Troubles métaboliques et alimentaires</b>		
Perte de l'appétit	2	5
Augmentation de l'appétit	1	2
Trouble de l'appétit	0	1
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Arthrose	0	1
Troubles du dos	0	1
Douleur au dos	0	1
Douleur aux fesses	0	1
Douleur au cou	0	1
Ostéoporose	0	1
Scoliose	0	1
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Somnolence	9	17
Maux de tête	8	16
Étourdissements	6	8
Convulsions	4	5
Perturbation de l'attention	1	3
Hyperactivité psychomotrice	1	3
État de mal épileptique	0	2

<b>Système ou organe / terme privilégié</b>	<b>Placebo (N = 182) %</b>	<b>BANZEL (N = 187) %</b>
Aphasie	0	1
Trouble de l'équilibre	0	1
Dyskinésie	0	1
Hyperkinésie	0	1
Hypersomnie	0	1
Hypotonie	0	1
Atteinte mentale	0	1
Gravité du retard mental non précisée	0	1
Migraine	0	1
Mal de tête post-critique	0	1
Atteintes aux habiletés psychomotrices	0	1
Sciatique	0	1
Trouble de la parole	0	1
Convulsion tonique	0	1
<b>Troubles psychiques</b>		
Agressivité	2	3
Dépression	0	1
Désorientation	0	1
Trouble de l'alimentation	0	1
Excitabilité	0	1
Cauchemar	0	1
Trouble du sommeil	0	1
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Énurésie	0	1
Incontinence urinaire	0	1
Protéinurie	0	1
<b>Troubles du système reproducteur et des seins</b>		
Hémorragies génitales	0	1
Oligoménorrhée	0	1
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Asphyxie	0	1
Bronchospasme	0	1
Dyspnée	0	1
Sécrétion bronchique accrue	0	1
Toux productive	0	1
Rhinite saisonnière	0	1
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>		
Éruption cutanée	2	4
Prurit	0	3
Dermatite allergique	0	1
Dermatite de contact	0	1
Peau sèche	0	1
Eczéma	0	1
Exanthème	0	1
Neurodermatite	0	1
Stries sur la peau	0	1
Enflure du visage	0	1
Urticaire	0	1

Système ou organe / terme privilégié	Placebo (N = 182) %	BANZEL (N = 187) %
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices	0	1
Pâleur	0	1

### **Adultes**

Au tableau 3 figurent les réactions indésirables liées au traitement survenues chez au moins 1 % des patients adultes atteints d'épilepsie traités par BANZEL (jusqu'à 3 200 mg/jour) dans des études contrôlées par traitement auxiliaire. Leur nombre était plus élevé chez les patients traités au BANZEL que chez ceux traités par placebo. Dans ces études, soit le BANZEL soit le placebo a été ajouté à l'antiépileptique que le patient prenait déjà.

**Tableau 3 : Incidence (%) de réactions indésirables liées au traitement dans tous les essais contrôlés par traitement auxiliaire à double insu menés chez les adultes (≥ 17 ans) (jusqu'à 3 200 mg/jour) pour toutes les indications selon le terme recommandé (Les réactions indésirables ont été observées chez au moins 1 % des patients traités au BANZEL et plus souvent que chez les patients traités par placebo)**

Système ou organe / terme privilégié	Placebo (N = 376) %	BANZEL (N = 823) %
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertige	1	3
<b>Troubles oculaires</b>		
Diplopie	3	9
Vision floue	2	6
Conjonctivite	0	1
Irritation oculaire	0	1
Troubles de la vue	0	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	9	12
Vomissement	4	5
Douleurs du haut de l'abdomen	2	3
Constipation	2	3
Dyspepsie	2	3
Distension abdominale	0	1
Selles molles	0	1
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Fatigue	10	16
Altération de la démarche	1	3
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite aiguë	0	1
Infections des voies respiratoires	0	1
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé</b>		
Blessures au visage	0	1
Entorse	0	1
<b>Enquêtes</b>		
Perte de poids	0	1

<b>Système ou organe / terme privilégié</b>	<b>Placebo (N = 376) %</b>	<b>BANZEL (N = 823) %</b>
<b>Troubles métaboliques et alimentaires</b>		
Perte de l'appétit	0	1
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Douleur au dos	1	3
Myalgie	0	2
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Maux de tête	26	27
Étourdissements	12	19
Somnolence	9	11
Nystagmus	5	6
Tremblements	5	6
Ataxie	0	4
Trouble de l'équilibre	1	2
Syndrome cérébelleux	0	1
Dyskinésie	0	1
Crises partielles avec généralisation secondaire	0	1
Perturbation sensorielle	0	1
Trouble de la parole	0	1
État de mal épileptique	0	1
Céphalées de tension	0	1
<b>Troubles psychiques</b>		
Anxiété	2	3
Anorexie	1	2
Nervosité	2	2
Dépression	1	2
Apathie	0	1
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>		
Prurit	1	2
Lésions cutanées	0	1
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypotension	0	1

## **Interruption d'essais cliniques contrôlés**

### ***Interruption en raison d'événements indésirables dans une étude contrôlée sur le syndrome de Lennox-Gastaut***

Dans l'étude contrôlée sur le syndrome de Lennox Gastaut, 8,1 % des patients traités au BANZEL et 0 % des patients traités par placebo ont cessé de prendre le médicament en raison d'événements indésirables. Les réactions indésirables qui mènent le plus souvent à un arrêt du BANZEL (>1 %) sont présentées au tableau 4.

**Tableau 4 : Réactions indésirables qui mènent le plus souvent à une interruption de l'étude sur le syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 4 ans à moins de 17 ans)**

Terme recommandé	Placebo (N = 64) %	BANZEL (N = 74) %
Vomissement	0	4
Éruption cutanée	0	3
Somnolence	0	3
Anorexie	0	1
Apathie	0	1
Troubles du dos	0	1
Convulsions	0	1
Trouble de l'alimentation	0	1
Fatigue	0	1
Résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique	0	1
Pneumonie	0	1

***Interruption en raison d'événements indésirables dans tous les essais cliniques contrôlés et pour toutes les indications***

Dans des études cliniques contrôlées à double insu, 8,1 % des patients ayant reçu BANZEL en tant que traitement auxiliaire et 4,3 % des patients ayant reçu un placebo ont cessé de prendre le médicament en raison d'une réaction indésirable. Les réactions indésirables qui mènent le plus souvent à un arrêt du BANZEL (>1 %) utilisé en tant que traitement auxiliaire étaient en général semblables chez les adultes et les enfants (âgés de 4 ans à moins de 17 ans).

**Pédiatrie (âgés de 4 ans à moins de 17 ans)**

Dans des études cliniques pédiatriques contrôlées par traitement auxiliaire et à double insu, 8,0 % des patients ayant reçu BANZEL en tant que traitement auxiliaire et 2,2 % des patients ayant reçu un placebo ont cessé de prendre le médicament en raison d'une réaction indésirable. Les réactions indésirables qui mènent le plus souvent à un arrêt du BANZEL (>1 %) utilisé en tant que traitement auxiliaire sont présentées au tableau 5.

**Tableau 5 : Réactions indésirables qui mènent le plus souvent à une interruption d'essais à double insu avec traitement auxiliaire pour toutes les indications (à la dose recommandée de 45 mg/kg/jour) chez les patients pédiatriques (âgés de 4 ans à moins de 17 ans)**

Terme recommandé	Placebo (N = 182) %	BANZEL (N = 187) %
Convulsions	1	2
Éruption cutanée	1	2
Fatigue	0	2
Vomissement	0	1

**Adultes**

Dans des études cliniques contrôlées par traitement auxiliaire et à double insu menées chez des adultes (jusqu'à 3 200 mg/jour), 9,5 % des patients ayant reçu BANZEL en tant que traitement auxiliaire et 5,9 % des patients ayant reçu un placebo ont cessé de prendre le médicament en raison d'une réaction indésirable. Les réactions indésirables qui mènent le plus souvent à un arrêt du BANZEL (>1 %) utilisé en tant que traitement auxiliaire sont présentées au tableau 6.

**Tableau 6 : Réactions indésirables qui mènent le plus souvent à une interruption d'essais à double insu avec traitement auxiliaire pour toutes les indications (jusqu'à 3 200 mg/jour) chez les patients adultes**

Terme recommandé	Placebo (N = 376) %	BANZEL (N = 823) %
Étourdissements	1	3
Fatigue	1	2
Maux de tête	1	2
Ataxie	0	1
Nausées	0	1

#### **Autres événements indésirables observés pendant des essais cliniques**

Les événements indésirables qui se sont présentés au moins trois fois et qui sont considérés éventuellement liés au traitement figurent dans la liste des systèmes et des organes ci-dessous. Tout terme trop général pour être pertinent, rattaché aux procédures et décrivant des événements courants dans la population est exclu de la liste. Certains événements qui sont survenus à moins de trois reprises ont aussi été inclus, selon leur signification sur le plan médical. Étant donné que les rapports comprennent des événements observés dans des essais ouverts et non contrôlés, le rôle qu'a joué le BANZEL dans leur apparition ne peut être déterminé avec fiabilité.

Les événements sont classés par systèmes et sont inscrits par ordre décroissant de fréquence, comme ceci : *événements indésirables fréquents* - ceux qui surviennent chez au moins 1 patient sur 100; *événements indésirables peu courants* - ceux qui surviennent chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000; *événements rares* - ceux qui surviennent chez moins de 1 patient sur 1 000.

**Troubles du système sanguin et lymphatique :** *Fréquents* : anémie. *Peu courants* : lymphadénopathie, leucopénie, neutropénie, anémie ferriprive, thrombocytopénie.

**Troubles cardiaques :** *Peu courants* : bloc de branche droit, bloc atrioventriculaire de premier degré.

**Troubles métaboliques et alimentaires :** *Fréquents* : diminution de l'appétit, hausse de l'appétit.

**Troubles rénaux et urinaires :** *Fréquents* : pollakiurie. *Peu courants* : incontinence, dysurie, hématurie, néphrolithiase, polyurie, énurésie, nycturie, incontinence.

#### **Observations anormales hématologiques et de chimie clinique**

La leucopénie (numération de globules blancs de  $<3 \times 10^9$  L) était plus souvent observée chez des

patients traités au BANZEL (43 sur 1 171, 4 %) que chez les patients traités par placebo (7 sur 579, 1 %) dans tous les essais cliniques contrôlés.

### **Innocuité à long terme en présence du syndrome de Lennox-Gastaut**

#### **Pédiatrie et adultes (de 4 à 37 ans) :**

Dans une étude ouverte d'observation sur 36 mois, 124 patients ont été traités par rufinamide; de ce nombre, 71,8 % étaient âgés de 4 à 16 ans. La dose quotidienne médiane de rufinamide administrée pendant le traitement était de 1 800 mg/jour. La fourchette était de 103 à 4 865 mg/jour. La durée médiane de l'exposition au rufinamide était de 432 jours (fourchette de 10 à 1 149 jours). Trente-quatre pour cent des patients ont terminé l'étude. Douze patients (9,7 %) ont quitté l'étude en raison d'effets indésirables. Les quatre effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement au rufinamide étaient les vomissements (31 %), la pyrexie (26 %), des infections des voies respiratoires supérieures (22 %) et la somnolence (21 %). Le profil d'innocuité à long terme était semblable à celui observé dans la partie contrôlée de 12 semaines de l'étude.

### **Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit**

Les réactions indésirables graves et imprévues suivantes ont été signalées chez des patients recevant BANZEL après sa mise en marché mondiale, depuis son approbation. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament de façon fiable. Les réactions indésirables au médicament sont classées selon la fréquence, et l'exposition estimative est calculée en années-patients.

**Tableau 7 : Pharmacovigilance des réactions indésirables attribuables au médicament**

Événement indésirable grave	Fréquence			
	Fréquent ≥ 1 %	Peu courant < 1 % et ≥ 0,1 %	Rare < 0,1 % et ≥ 0,01 %	Très rare < 0,01 %
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>				
Thrombocytopénie				X
<b>Troubles cardiaques</b>				
Infarctus du myocarde				X
<b>Troubles oculaires</b>				
Troubles des mouvements oculaires <sup>1</sup>				X
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée				X
Pancréatite			X	
Pancréatite aiguë				X
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>				
Asthénie				X
Décès				X
Intolérance au médicament				X
Fatigue <sup>2</sup>				X
Irritabilité				X

Événement indésirable grave	Fréquence			
	Fréquent ≥ 1 %	Peu courant < 1 % et ≥ 0,1 %	Rare < 0,1 % et ≥ 0,01 %	Très rare < 0,01 %
Douleur				X
Pyrexie <sup>3</sup>				X
Mort subite en présence d'épilepsie			X	
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Cholélithiase				X
Insuffisance hépatique				X
Hépatite cholestatique				X
<b>Infections et infestations</b>				
Bronchopneumonie				X
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé</b>				
Chute			X	
Fracture d'une côte				X
Blessure à une dent				X
Fracture aux membres supérieurs				X
<b>Enquêtes</b>				
Raccourcissement de l'intervalle QT <sup>4</sup>				X
Augmentation de la numération d'éosinophiles <sup>3</sup>				X
Diminution de l'hémoglobine				X
Résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique <sup>3</sup>			X	X
Diminution du nombre de plaquettes				X
Diminution de la qualité de vie				X
Perte de poids			X	
<b>Troubles métaboliques et alimentaires</b>				
Trouble de l'appétit				X
Hypoglycémie				X
Acidose lactique				X
Acidose métabolique				X
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>				
Faiblesse musculaire				X
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Aphasie				X
Ataxie <sup>5</sup>				X
Convulsions				X
Coordination anormale				X
Bavements				X
Dyskinésie				X
Encéphalopathie				X
Léthargie				X
Trouble de la parole				X
État de mal épileptique <sup>6</sup>				X
<b>Troubles psychiques</b>				
Comportements anormaux				X
Agression (agressivité)			X	
Agitation				X
Trouble du comportement				X

Événement indésirable grave	Fréquence			
	Fréquent ≥ 1 %	Peu courant < 1 % et ≥ 0,1 %	Rare < 0,1 % et ≥ 0,01 %	Très rare < 0,01 %
Dépression			X	
Dyssomnie				X
Hallucinations				X
Trouble obsessionnel/compulsif				X
Paranoïa				X
Trouble psychotique				X
Comportement suicidaire <sup>7</sup>				X
Idéation suicidaire <sup>7</sup>			X	
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Insuffisance rénale				X
Insuffisance rénale aiguë				X
<b>Troubles du système reproducteur et des seins</b>				
Ménométrorragie				X
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>				
Alopécie				X
Changements à la couleur des cheveux				X
Hyperhidrose				X
Éruption cutanée <sup>3</sup>			X	
Syndrome de Stevens-Johnson			X	
Trichorrhexie				X
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hyperémie				X
Thrombose				X

<sup>1</sup> consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets ophtalmologiques

<sup>2</sup> consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, Somnolence et fatigue, consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions entre le médicament et les habitudes de vie

<sup>3</sup> consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance

<sup>4</sup> consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires

<sup>5</sup> consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, Étourdissements et ataxie, consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions entre le médicament et les habitudes de vie

<sup>6</sup> consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, État de mal épileptique

<sup>7</sup> consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatriques

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Vue d'ensemble

Les études in vitro et in vivo ont démontré qu'il est peu probable que BANZEL provoque d'importantes interactions pharmacocinétiques.

Selon des études in vitro, l'inhibition de la plupart des enzymes du cytochrome P450 à des concentrations significatives sur le plan clinique du rufinamide est faible ou nulle, et l'inhibition

de l'enzyme CYP 2E1 est faible. Il se peut que des médicaments substrats de l'enzyme CYP 2E1 (par exemple, la chlorzoxazone) aient augmenté les niveaux plasmatiques en présence de rufinamide, mais ce phénomène n'a pas été étudié.

Selon des études d'interaction médicamenteuse in vivo menées avec le triazolam et des contraceptifs oraux, le rufinamide est un faible inducteur de l'enzyme CYP 3A4 et peut diminuer l'exposition de médicaments qui sont des substrats de l'enzyme CYP 3A4 (voir Effets du BANZEL sur d'autres médicaments).

Le rufinamide est métabolisé par des carboxylestérases. Les médicaments qui induisent l'activité de carboxylestérases peuvent augmenter la clairance du rufinamide. Les inducteurs à large spectre comme la carbamazépine et le phénobarbital peuvent avoir des effets mineurs sur le métabolisme du rufinamide au moyen de ce mécanisme. Les médicaments inhibiteurs de carboxylestérases peuvent diminuer le métabolisme du rufinamide. Voir le tableau 8.

Comme c'est le cas de tous les médicaments qui agissent sur le système nerveux central, l'alcool combiné au BANZEL peut avoir des effets additifs sur le système nerveux central.

## **Interactions médicament-médicament**

### **Médicaments antiépileptiques**

#### **Effets du BANZEL sur d'autres antiépileptiques**

Une analyse pharmacocinétique de population sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre de carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate et valproate a montré que les niveaux de  $C_{mcc}$  types du rufinamide ont peu d'effet sur la pharmacocinétique d'autres antiépileptiques. Tout effet, quand il survient, est plus marqué chez la population pédiatrique.

Phénytoïne : On prévoit que la diminution de clairance de la phénytoïne estimée aux niveaux types de rufinamide ( $C_{mcc}$  15 µg/mL) augmentera les niveaux plasmatiques de phénytoïne de 7 à 21 %. Étant donné que la phénytoïne est connue pour sa pharmacocinétique non linéaire (la clairance devient saturée à des doses plus élevées), il se peut que l'exposition sera supérieure à ce que le modèle aura prédit, en particulier à des doses élevées.

Le tableau 8 résume les interactions médicament-médicament du BANZEL et d'autres antiépileptiques.

**Tableau 8 : Sommaire des interactions médicament-médicament du BANZEL avec d'autres antiépileptiques**

Antiépileptique Co-administré	Influence du rufinamide sur la concentration de l'antiépileptique <sup>a)</sup>	Influence de l'antiépileptique sur la concentration de rufinamide
Carbamazépine	<b>Diminution de 7 à 13 %<sup>b)</sup></b>	<b>Diminution de 19 à 26 %</b> Dépendant de la dose de carbamazépine
Lamotrigine	<b>Diminution de 7 à 13 %<sup>b)</sup></b>	<b>Aucun effet</b>
Phénobarbital	<b>Augmentation de 8 à 13 %<sup>b)</sup></b>	<b>Diminution de 25 à 46 %<sup>c), d)</sup></b> Indépendant de la dose ou de la concentration de phénobarbital
Phénytoïne	<b>Augmentation de 7 à 21 %<sup>b)</sup></b>	<b>Diminution de 25 à 46 %<sup>c), d)</sup></b> Indépendant de la dose ou de la concentration de phénytoïne
Topiramate	<b>Aucun effet</b>	<b>Aucun effet</b>
Valproate	<b>Aucun effet</b>	<b>Augmentation de moins de 16 à 70 %<sup>c)</sup></b> Dépendant de la concentration de valproate
Primidone	Aucune analyse menée pour ce composé	<b>Diminution de 25 à 46 %<sup>c), d)</sup></b> Indépendant de la dose ou de la concentration de primidone
Benzodiazépines <sup>e)</sup>	Aucune analyse menée pour ce composé	<b>Aucun effet</b>

a) Les prévisions reposent sur les concentrations de BANZEL à la dose maximale recommandée de BANZEL.

b) On prévoit que les plus importants changements seront observés chez les enfants et les patients chez qui la concentration de BANZEL sera la plus importante, puisque l'effet du rufinamide chez ces patients dépend de la concentration.

c) Les effets sont plus importants chez les enfants à des doses/concentrations plus élevées d'antiépileptiques.

d) Le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne ont été traités en tant qu'unique covariable (inducteurs de type phénobarbital) pour que soit examiné l'effet de ces agents sur la clairance du BANZEL.

e) Tous les composés de la classe des benzodiazépines ont été rassemblés pour que soit examiné l'effet lié à la classe sur la clairance du BANZEL.

### **Effets d'autres antiépileptiques sur le BANZEL**

**Valproate** : Selon la dose, le valproate peut augmenter la concentration plasmatique du BANZEL de jusqu'à 70 %. Par conséquent, les patients stabilisés au BANZEL avant qu'on leur prescrive du valproate doivent entreprendre le traitement au valproate à faible dose, après quoi la dose sera ajustée à un niveau efficace sur le plan clinique. De même, selon leur poids, les patients qui reçoivent un traitement au valproate doivent commencer par prendre une dose de BANZEL inférieure à la dose de départ quotidienne recommandée.

Les puissants inducteurs de l'enzyme du cytochrome P450, comme la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone et le phénobarbital semblent augmenter la clairance du BANZEL (voir le Tableau 8). Étant donné que la majeure partie de la clairance du BANZEL se fait par une voie non dépendante du CYP, les diminutions sanguines mesurées observées en présence de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital et de primidone sont peu susceptibles d'être

entièrement attribuables à l'induction d'une enzyme P450. Les autres facteurs qui expliquent cette interaction sont mal compris. Tout effet, quand il survient, est susceptible d'être plus marqué chez la population pédiatrique.

### **Effets du BANZEL sur d'autres médicaments**

Contraceptifs hormonaux : La co-administration de BANZEL (800 mg b.i.d pendant 14 jours) avec de l'éthinyl estradiol et de la noréthindrone peut diminuer l'ASC<sub>0-24</sub> de ces contraceptifs hormonaux de 22 % et 14 % et la C<sub>max</sub> de 31 % et 18 %, respectivement. Il faut avertir les femmes en âge de procréer que l'utilisation concurrente de BANZEL avec des contraceptifs hormonaux peut rendre cette méthode de contraception moins efficace. D'autres formes de contraception non hormonale sont recommandées au moment d'utiliser BANZEL.

Triazolam : La co-administration et le pré-traitement avec BANZEL (400 mg b.i.d) chez des volontaires sains (n = 21) ont entraîné une baisse de l'ASC de 37 % et une baisse de 23 % de la C<sub>max</sub> du triazolam, un substrat de CYP 3A4.

Olanzapine : La co-administration et le pré-traitement avec BANZEL (400 mg b.i.d) chez des volontaires sains (n = 19) n'ont entraîné aucun changement à l'ASC et à la C<sub>max</sub> de l'olanzapine, un substrat de CYP 1A2.

### **Interactions médicament-aliment**

La nourriture augmentait l'étendue de l'absorption et du pic d'exposition au rufinamide chez des volontaires sains après une dose unique de 400 mg, alors que le T<sub>max</sub> n'avait pas augmenté. Les essais cliniques ont été menés auprès de volontaires nourris. Il est recommandé de prendre le médicament en mangeant (consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Interactions entre les analyses de laboratoire et le médicament**

Il n'y a aucune interaction connue entre le BANZEL et des analyses de laboratoire courantes.

### **Interactions entre le médicament et les habitudes de vie**

Il faut mentionner aux patients le potentiel de somnolence ou d'étourdissements et les avertir de ne pas conduire ou utiliser de la machinerie avant d'avoir suffisamment d'expérience de l'utilisation de BANZEL pour juger s'il modifie leurs habiletés mentales et/ou motrices.

## **DOSAGE ET ADMINISTRATION**

### **Facteurs posologiques**

BANZEL doit être administré avec de la nourriture. L'absence de nourriture peut réduire la biodisponibilité.

### **Patients avec insuffisance rénale**

Les patients avec une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) n'ont pas besoin d'un ajustement posologique spécial pour prendre BANZEL.

### **Patients sous hémodialyse**

L'hémodialyse peut réduire l'exposition dans une certaine mesure (environ 30 %). De ce fait, on pourrait juger bon d'ajuster la dose de BANZEL pendant le processus de dialyse (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Patients atteints d'une maladie hépatique**

L'utilisation de BANZEL chez des patients atteints d'une atteinte hépatique n'a pas fait l'objet d'études. Par conséquent, son utilisation chez des patients qui présentent une grave atteinte hépatique n'est pas recommandée. Des précautions doivent être prises lors de la prescription à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

### **Posologie recommandée et ajustements posologiques**

#### **Enfants et adultes pesant moins de 30 kg**

Il faut entamer le traitement à une dose quotidienne de 200 mg administrée en deux doses divisées équitablement. Selon la réaction clinique et la tolérabilité, la dose doit être augmentée à 5 mg/kg/jour toutes les deux semaines, après une évaluation de l'efficacité. Il faut cesser d'ajuster la dose après avoir obtenu un contrôle satisfaisant des crises. Dans cette population, la dose quotidienne maximale recommandée est de 1 300 mg/jour.

#### **Adultes, adolescents et enfants de 30 kg ou plus**

Il faut entamer le traitement à une dose quotidienne de 400 mg administrée en deux doses divisées équitablement. Selon la réaction clinique et la tolérabilité, la dose doit être augmentée à 5 mg/kg/jour toutes les deux semaines, après une évaluation de l'efficacité. Il faut cesser d'ajuster la dose après avoir obtenu un contrôle satisfaisant des crises. Dans les essais cliniques, la dose a été augmentée aussi souvent que tous les deux jours.

<b>Fourchette de poids</b>	<b>30,0 – 50,0 kg</b>	<b>50,1 – 70,0 kg</b>	<b>≥70,1 kg</b>
Dose maximale recommandée (mg/jour)	1 800	2 400	3 200

L'innocuité de doses supérieures à 3 200 mg/jour n'a pas été établie.

#### **Valproate :**

Selon la dose, le valproate peut augmenter les concentrations plasmatiques de BANZEL de jusqu'à 70 % (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Par conséquent, les patients stabilisés au BANZEL avant qu'on leur prescrive du valproate doivent entreprendre le traitement au valproate à faible dose, après quoi la dose sera ajustée à un niveau efficace sur le plan clinique. De même, selon leur poids, les patients qui reçoivent un traitement au valproate doivent commencer par prendre une dose de BANZEL inférieure à la dose de départ quotidienne recommandée.

#### **Dose oubliée**

Si vous manquez une dose, vous devriez la prendre le plus tôt possible. Cependant, s'il est

presque temps de prendre votre prochaine dose, vous devez sauter la dose oubliée et suivre le calendrier posologique régulier. Vous ne devez pas doubler votre dose pour compenser la dose manquée.

### **Administration**

Les comprimés de BANZEL sont sécables des deux côtés et peuvent être coupés en deux pour modifier le régime posologique. Les comprimés peuvent être administrés entiers, à moitié ou écrasés.

## **SURDOSAGE**

Un surdosage de 7 200 mg/jour de BANZEL a été signalé chez un adulte pendant les essais cliniques. La surdose n'a été associée à aucun signe ou symptôme important, aucune intervention médicale n'a été requise, et le patient a continué de participer à l'étude à la dose ciblée.

Traitement ou prise en charge de la surdose : Il n'existe aucun antidote précis pour une surdose au BANZEL. En cas d'indication clinique, on doit tenter d'éliminer le médicament non absorbé en induisant les vomissements ou par lavage gastrique. Il faut prendre les précautions habituelles pour que les voies respiratoires demeurent dégagées. Les soins de soutien généraux au patient sont indiqués, dont la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Hémodialyse : Des procédures d'hémodialyse normalisées peuvent entraîner une clairance restreinte du rufinamide. Bien qu'à ce jour le traitement d'une surdose par hémodialyse n'ait pas été tenté, la procédure pourrait être envisagée si l'état clinique du patient s'y prête.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, veuillez contacter votre centre antipoison régional.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le(s) mécanisme(s) précis selon le(s)quel(s) le rufinamide exerce son effet antiépileptique chez les humains est (sont) inconnu(s) (consultez la Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Pharmacodynamique**

La modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique de la population a démontré que dans l'essai sur le syndrome de Lennox-Gastaut, la réduction de la fréquence du total des crises et des crises toniques-cloniques, l'amélioration dans l'évaluation globale de la gravité des crises et le taux de réduction des crises de >50 % dépendent des concentrations de rufinamide. Des relations linéaires ont été estimées entre les concentrations moyennes de rufinamide à l'état d'équilibre (ou  $\log C_{mcc}$ ) et le logarithme naturel de la fréquence des crises, le score de gravité et le logit de la probabilité de réponse. Aucune de ces relations n'a été modifiée par l'administration

concomitante des antiépileptiques étudiés, dont le valproate, la lamotrigine, le topiramate et le clonazépam.

Une étude menée auprès de volontaires sains sur les effets du rufinamide à une unique dose orale de 800 mg après un potentiel évoqué acoustiquement a révélé une augmentation significative sur le plan clinique ( $p < 0,05$ ) de l'amplitude N100 en présence de rufinamide en comparaison au placebo. Étant donné que l'amplitude N100 représente probablement les processus d'attention et d'orientation précoces, son augmentation indique une attention plus intense sur les stimuli. Aucun effet lié au rufinamide n'a été observé dans la variation négative accidentelle, la surveillance de l'anticipation et du contrôle comportemental et le temps de réaction moyen. Également, le rufinamide n'a eu aucune influence sur les paramètres de la puissance  $\alpha$  et de la fréquence centrale de l'ECG spontané. Le rufinamide n'a pas modifié la variation de courant continu négative liée à l'hyperventilation, ce qui laisse croire à l'absence d'effets dépresseurs généraux du rufinamide.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption** : Le rufinamide est bien absorbé. À la suite d'une administration orale de BANZEL, les pics de concentration plasmatique sont observés entre 4 et 6 heures ( $T_{max}$ ) à l'état nourri et de jeûne. Les comprimés de BANZEL affichent une biodisponibilité réduite en présence d'une dose croissante, après une dose unique et des doses multiples. À des doses inférieures à 400 mg, l'exposition augmente environ en proportion avec la dose. En fonction de l'excrétion urinaire, l'étendue de l'absorption était d'au moins 85 % à la suite de l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de rufinamide dans des conditions nourries.

La nourriture a augmenté l'étendue de l'absorption du rufinamide chez des volontaires sains de 34 % et a augmenté le pic d'exposition de 56 % après une dose unique de 400 mg, alors que le  $T_{max}$  n'avait pas augmenté. Les essais cliniques ont été menés auprès de volontaires nourris. Il est recommandé de prendre le médicament en mangeant (consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Après des doses b.i.d multiples, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 3 jours. La demi-vie d'élimination est de 6 à 9 heures. Le ratio d'accumulation varie de 1,5 à 3 et correspond à la demi-vie estimative, ce qui indique que la PK du rufinamide ne change pas après des doses multiples.

**Distribution** : Uniquement une petite partie du rufinamide (34 %) se lie aux protéines sériques humaines, principalement à l'albumine (27 %); le risque d'interactions médicament-médicament lié au déplacement est donc faible. Le rufinamide était équitablement réparti entre les érythrocytes et le plasma. Le volume de distribution apparent dépend des doses et varie avec la surface corporelle. Le volume de distribution apparent était d'environ 50 L à 3 200 mg/jour.

La clairance et le volume de distribution du rufinamide augmentent avec la surface corporelle. La clairance n'est pas modifiée par les marqueurs de fonction rénale ou hépatique ni par l'âge ou le sexe du patient.

Les paramètres pharmacocinétiques types après de multiples doses de 1 600 mg b.i.d de rufinamide administrées à des volontaires adultes sains et nourris figurent au tableau 9.

**Tableau 9 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du rufinamide chez des volontaires adultes en santé**

Dose	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>0 à 12</sub> (h,µg/mL)	Clairance apparente (CL/F) (L/h)
1 600 mg b.i.d	22,52 (19,67; 26,69)	4,00 (3,00; 4,07)	225 (197; 264)	7,11

Chez les patients atteints d'épilepsie, l'exposition au rufinamide prédite à partir d'un modèle de population PK chez des populations d'enfants (<11 ans), d'adolescents (12-17 ans) et d'adultes à qui l'on a administré des doses de 41 à 50 mg/kg de poids corporel est présentée au tableau 10. L'exposition semble être inférieure à celle observée chez des sujets en santé traités au moyen de doses comparables (3 200 mg/jour).

**Tableau 10 : Exposition chez des patients atteints d'épilepsie traités avec BANZEL à 41-50 mg/kg/jour**

Groupe d'âge	C <sub>mec</sub> (µg/mL)	ASC <sub>24SS</sub> (h,µg/mL)
>2 à <12 ans	12,63 (11,87; 13,44)	303,1 (284,85; 322,52)
≥12 à <18 ans	13,23 (12,6; 13,9)	317,63 (302,47; 333,56)
18 ans et plus	12,68 (12,18; 13,2)	304,27 (292,33; 316,7)

**Métabolisme :** Le rufinamide est considérablement métabolisé par hydrolyse du groupe carboxyde vers un dérivé de l'acide carboxylique (CGP 47292). Ce métabolite, pharmacologiquement actif, est principalement éliminé par excrétion rénale. Quelques métabolites mineurs ont été détectés dans l'urine; ils semblaient être des acyle-glucuronides du CGP 47292. On n'observe aucun signe de métabolisme oxydatif par des enzymes du cytochrome P450 ni de conjugaison avec le glutathione. À la suite d'une dose de rufinamide radiomarquée, moins de 2 % de la dose est excrété inchangée dans l'urine.

Le rufinamide est un faible inhibiteur de CYP 2E1. Il n'a pas affiché de capacité de réduire considérablement les autres enzymes de CYP. Le rufinamide est un faible inducteur d'enzymes de CYP 3A4.

**Excrétion :** L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination de matières liées au médicament, car elle compte pour 85 % de la dose, selon une étude sur les médicaments radiomarqués. Parmi les métabolites identifiés dans l'urine, au moins 66 % de la dose de rufinamide a été excrété sous forme du métabolite acide CGP 47292, dont 2 % de la dose a été excrété sous forme de rufinamide.

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 6 à 10 heures chez des sujets en santé et des patients épileptiques.

## **Populations et affections spéciales**

**Pédiatrie :** Dans une étude ouverte sur l'innocuité et la pharmacocinétique d'une durée de 2 ans, des patients âgés d'un an à moins de 4 ans ont reçu du rufinamide en suspension orale jusqu'à 45 mg/kg/jour comme traitement auxiliaire, en deux doses fractionnées, ou tout autre antiépileptique choisi par l'investigateur dans un groupe témoin positif. Les patients de chaque groupe pesaient en moyenne de 12 à 13 kg (fourchette de 7 à 19 kg). L'âge moyen et médian des patients de chaque groupe variait de 28 à 30 mois (fourchette de 12 à 47 mois). Quinze des 25 patients (60 %) du groupe rufinamide et quatre des 12 patients (33 %) du groupe recevant un autre antiépileptique ont terminé l'étude. Le profil des événements indésirables du rufinamide dans cette étude était semblable à celui observé dans les études menées chez des patients âgés de 4 ans et plus (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Cette étude n'a pas été conçue ni ne possédait la puissance statistique nécessaire pour évaluer des paramètres d'efficacité, y compris des paramètres liés aux crises.

D'après les données pharmacocinétiques obtenues à partir d'échantillons sanguins recueillis de façon aléatoire à l'état d'équilibre chez 115 enfants, dont 24 âgés de 1 à 3 ans, 40 âgés de 4 à 11 ans et 21 adolescents (âgés de 12 à 17 ans), il semble que la pharmacocinétique du rufinamide soit semblable dans ces groupes d'âge.

**Gériatrie :** Les résultats d'une étude qui évalue la pharmacocinétique d'une seule dose (400 mg) et de doses multiples (800 mg/jour pendant 6 jours) de rufinamide chez 8 sujets âgés en santé (65-80 ans) et 7 sujets en santé plus jeunes (18-45 ans) n'ont révélé aucune différence importante liée à l'âge dans la pharmacocinétique du rufinamide.

**Sexe :** Les analyses pharmacocinétiques de populations de femmes ont révélé une clairance apparemment inférieure de 6 à 14 % du rufinamide en comparaison aux hommes. Cet effet n'est pas important sur le plan clinique.

**Race :** Dans une analyse pharmacocinétique de populations sur des études cliniques, aucune différence dans la clairance ou le volume de distribution du rufinamide n'a été observée entre les sujets noirs (n = 32) et blancs (n = 481), après un contrôle en fonction du poids. Aucun renseignement sur les autres races n'a pu être obtenu en raison du petit nombre de ces sujets.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude précise n'a été menée pour examiner l'effet d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique du rufinamide.

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du rufinamide chez 9 patients (7 hommes et 2 femmes) âgés de 32 à 61 ans atteints d'une importante insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 mL/min) était semblable à celle observée chez 9 sujets en santé (29 à 63 ans). Les patients qui ont subi une dialyse 3 heures après l'administration du rufinamide ont affiché une réduction de l'ASC et de la  $C_{max}$  de 29 % et de 16 %, respectivement. On pourrait envisager d'ajuster la dose de rufinamide pour la perte de médicament à la dialyse (voir les sections MISES EN GARDE ET CAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (15° à 30 °C). Protéger de l'humidité.

Fermer le bouchon correctement après l'ouverture.

Garder le produit dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

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

BANZEL se prend par voie orale et se présente en comprimés pelliculés sécables des deux côtés, et contient 100 mg, 200 mg et 400 mg de rufinamide. Voici les ingrédients non médicinaux : silice sublimée, fécule de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et sulfate sodique de lauryle. La pellicule contient de l'hypromellose, de l'oxyde de fer rouge, du polyéthylène glycol, du talc et du dioxyde de titane.

Les comprimés de BANZEL 100 mg (qui contiennent 100 mg de rufinamide) sont roses, pelliculés et de forme ovaloïde, ont une surface légèrement convexe et sont sécables des deux côtés. Le chiffre « € 261 » est imprimé sur un côté. Ils se présentent en flacons de 30.

Les comprimés de BANZEL 200 mg (qui contiennent 200 mg de rufinamide) sont roses, pelliculés et de forme ovaloïde, ont une surface légèrement convexe et sont sécables des deux côtés. Le chiffre « € 262 » est imprimé sur un côté. Ils se présentent en flacons de 30 et 120.

Les comprimés de BANZEL 400 mg (qui contiennent 400 mg de rufinamide) sont roses, pelliculés et de forme ovaloïde, ont une surface légèrement convexe et sont sécables des deux côtés. Le chiffre « € 263 » est imprimé sur un côté. Ils se présentent en flacons de 120.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

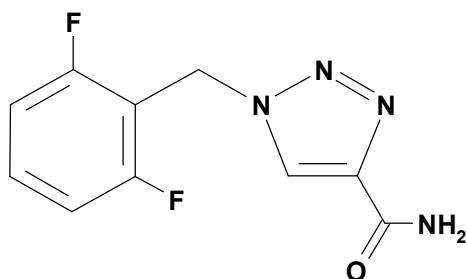
Nom propre : rufinamide

Nom chimique : 1-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-1*H*-1,2,3-triazole-4 carboxamide

Formule moléculaire et poids moléculaire : C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

238,2

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La substance médicamenteuse est une poudre neutre blanche, cristalline, sans odeur et légèrement amère. Le rufinamide est pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le tétrahydrofurane et dans le méthanol et très légèrement soluble dans l'éthanol et l'acétonitrile.

### ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de BANZEL en tant que traitement auxiliaire pour les convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) a été établie dans le cadre d'une étude unique, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et à répartition aléatoire et à groupes parallèles (74 rufinamide, 64 placebo). Des patients de sexe masculin et féminin (âgés de 4 à 37 ans) ont pu y prendre part s'ils avaient reçu un diagnostic de crises mal contrôlées associées au SLG (dont des crises d'absence atypiques et une chute brusque par dérobement des jambes) et s'ils étaient traités au moyen d'un à trois antiépileptiques à dose stable concomitants. Le nombre de crises subies par les patients dans les 28 jours qui ont précédé l'inscription à l'étude variait de 21 à 109 714 dans le groupe du placebo et de 48 à 53 760 dans le groupe du rufinamide.

Après avoir participé à une phase de référence de 4 semaines où des antiépileptiques stables ont été administrés, les patients ont reçu de façon aléatoire du BANZEL ou un placebo ajouté à leur traitement continu, pendant une phase de 12 semaines à double insu (traitement). La phase de

traitement comprenait deux périodes, soit la période d'ajustement (de 1 à 2 semaines) et la période d'entretien (10 semaines). Pendant la période d'ajustement, la dose a été augmentée à une dose cible d'environ 45 mg/kg/jour (3 200 mg chez des adultes de  $\geq 70$  kg), administrés à b.i.d. Des réductions de dose ont été autorisées pendant la période d'ajustement en cas de problèmes de tolérabilité. Les dernières doses obtenues à la fin de la période d'ajustement devaient demeurer stables (fixes) pendant la période d'entretien. La dose cible a été obtenue chez 88 % des patients traités au BANZEL. Parmi les 74 patients qui ont reçu du rufinamide et les 64 patients qui ont reçu un placebo, 64 (86,5 %) et 59 (92,2 %), respectivement, ont terminé l'étude.

Les paramètres d'efficacité co-primaires étaient les suivants :

- Le pourcentage médian de changement à la fréquence totale des crises en 28 jours;
- Le pourcentage médian de changement à la fréquence des crises toniques-atoniques (chutes brusques par dérochement des jambes) en 28 jours;
- Gravité de la crise selon l'évaluation globale du parent ou du tuteur de l'état du patient. Il s'agissait d'une évaluation en 7 points effectuée à la fin de la période du double insu. Un score de +3 indique que la gravité des crises du patient s'est grandement améliorée, un score de 0 indique qu'elle est demeurée la même et un score de -3 indique que la gravité des crises était considérablement pire qu'avant.

Une amélioration marquée a été observée pour les trois paramètres co-primaires (tableau 11).

**Tableau 11 : Résultats des paramètres d'efficacité primaires de l'essai sur le syndrome de Lennox-Gastaut**

<b>Paramètre d'efficacité Phase de traitement (ajustement + entretien)</b>	<b>Placebo (n = 64)</b>	<b>Rufinamide (n = 74)</b>
Pourcentage médian de changement à la fréquence totale des crises en 28 jours	-11,7	32,7 (p = 0,0015)
Le pourcentage médian de changement à la fréquence des crises toniques-atoniques en 28 jours	1,4	-42,5 (p < 0,0001)
Amélioration à l'évaluation de la gravité des crises de l'évaluation globale	30,6	53,4 (p = 0,0041)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mode d'action

Le(s) mécanisme(s) précis selon le(s)quel(s) le rufinamide exerce son effet antiépileptique chez les humains est (sont) inconnu(s). Les résultats d'études in vitro donnent à penser que le rufinamide peut prolonger l'état inactif des canaux sodiques de la membrane plasmique.

### Pharmacodynamique

Des études menées in vitro montrent que le rufinamide limite la fréquence des décharges de potentiels d'action sodium-dépendants dans les neurones de rats et de souris, un effet qui peut contribuer au blocage de l'activité épileptique épileptogénique. Le rufinamide n'a pas interagi de façon significative avec un certain nombre de systèmes de neurotransmetteurs, dont : GABA, benzodiazépine, sites de liaison monoaminergiques et cholinergiques, NMDA et d'autres sites de liaison d'acides animés excitatoires.

Des études sur les anticonvulsivants menées in vivo ont examiné la capacité du rufinamide de supprimer à la fois les crises induites électriquement et chimiquement ainsi que des crises partielles. À la suite d'une administration orale ou intrapéritonéale, le rufinamide a grandement supprimé les convulsions maximales toniques-cloniques provoquées par électrochocs chez des rongeurs. Aucun développement d'une tolérance n'a été observé pendant une période de traitement de 5 jours chez les souris et les rats. Le rufinamide a également été efficace, mais moins puissant en comparaison, pour exercer un effet antagoniste sur les convulsions cloniques induites chimiquement. Chez les singes rhésus atteints de crises partielles chroniques, le rufinamide a réduit la fréquence des crises. L'indice de protection et le ratio d'innocuité du rufinamide étaient comparables à ceux d'autres antiépileptiques ou étaient meilleurs.

Pour évaluer les effets du rufinamide sur l'apprentissage et la mémoire, le test d'amnésie induite par électrochocs et le test d'évitement passif ont été effectués chez les souris. Une réduction de l'amnésie induite par électrochocs et une amélioration de l'apprentissage ont été observées dans chaque test respectif. Ces effets du rufinamide ont montré une relation en forme de U inversé entre la dose et la réponse.

### Pharmacologie d'innocuité

Des études portant sur le système nerveux central (SNC) ont identifié des effets relativement mineurs sur le comportement, l'activité locomotrice, la coordination motrice et le temps de sommeil induit par médicaments chez les souris. Chez les singes, de légers symptômes transitoires de dépression du SNC ont été observés après une forte dose de rufinamide.

Dans un dosage de hERG, le taux de 35,9 % d'inhibition des courants d'extrémité induits par hERG à l'aide de 100 µmol/l de rufinamide était comparable au taux de 31,6 % d'inhibition observé avec le véhicule diméthylsulfoxyde 1 %, ce qui indique que le rufinamide ne présentait aucun effet inhibiteur important. Le témoin positif présentait un important pourcentage de 87,1 % d'inhibition du courant hERG. Aucune responsabilité n'a été identifiée dans une étude cardio-vasculaire réalisée chez les chiens à des doses intraveineuses (IV) allant jusqu'à 10 mg/kg. Dans cette étude, l'ampleur de la diminution de la fréquence cardiaque observée chez

les chiens traités par rufinamide n'était pas aussi prononcée que la diminution de la fréquence cardiaque observée chez les témoins ayant reçu le PEG 400 30 % dans un véhicule salin. Un très léger accroissement du volume courant durant une trentaine de minutes a été observé après la plus forte dose IV de 10 mg/kg.

Dans une étude rénale réalisée chez des rates ayant reçu des doses orales uniques de rufinamide allant jusqu'à 300 mg/kg, le seul effet significatif a consisté en un accroissement de l'excrétion de potassium dans l'urine 6 heures après la dose de 300 mg/kg, sans effet concomitant sur les taux plasmatiques d'électrolytes.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Le rufinamide avait une faible toxicité aiguë; la dose létale approximative était de plus de 5 000 mg/kg (p.o.) chez les souris, 5 000 mg/kg (p.o.) et 1 000 mg/kg i.p. chez les rats et plus de 2 000 mg/kg (p.o.) chez les chiens. La majorité des observations étaient liées au SNC.

### **Toxicité après une dose répétée**

Chez des rats étudiés pendant jusqu'à 52 semaines à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg données par gavage ou dans l'alimentation, une hypertrophie centrolobulaire et une hypertrophie folliculaire de la thyroïde ont été observées, en plus d'effets connexes sur l'hypophyse, à  $\geq 60$  mg/kg. Une vacuolisation cytoplasmique des cellules de l'hypophyse antérieure qui ont obtenu des résultats positifs à l'épreuve de thyrostimuline (TSH) a été observée. L'effet de l'induction de l'enzyme hépatique qui perturbe l'axe hypophyse-thyroïde est un phénomène bien établi en fonction de l'espèce chez le rat; la pertinence de ces conclusions chez les humains est donc restreinte.

Dans des études menées chez les chiens, le rufinamide administré à des doses pouvant aller jusqu'à 600 mg/kg par capsule orale a été bien toléré en clinique pendant jusqu'à 52 semaines, sauf pour deux cas de moribonds dans une étude qui a duré 13 semaines, assortis d'anémie et de changements à la moelle osseuse observés à 200 et 600 mg/kg; cependant, ces constatations n'ont pas été observées dans toute autre étude menée chez les chiens, ce qui indique qu'une relation directe avec le rufinamide est peu probable. Des signes histopathologiques de toxicité hépatobiliaire ou de cholestase ont été observés à des intervalles posologiques de 20 mg/kg/jour ou plus et étaient accompagnés de hausses aux ALP, AST, et ALT à une dose de 200 mg/kg/jour. Ces observations microscopiques n'ont pas été faites chez des rongeurs ou des singes.

Des études chez des primates non humains ont été effectuées chez le babouin (d'une durée d'un mois seulement) et le singe cynomolgus par administration orale à une dose pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg pendant jusqu'à 52 semaines. Aucun décès lié aux médicaments pour les humains n'est survenu, et la principale observation était une formation de cholélithes dans la vésicule biliaire. Ils étaient composés principalement d'un conjugué de cystéine insoluble d'un métabolite hydroxylé du rufinamide, qui n'est pas produit chez les humains. Un indicateur radioactif chez

les humains a montré que cette voie métabolique n'était pas pertinente chez les humains. Cette conclusion n'est donc pas susceptible d'être pertinente pour l'évaluation des risques chez les humains. Des augmentations du poids du foie réversibles et une hypertrophie hépatocellulaire d'adaptation réversible ont été observées.

Ces constatations sont présentées en parallèle avec les niveaux d'exposition du médicament au tableau 12.

**Tableau 12 : Conclusions dignes de mention d'études pivot de toxicité après des doses répétées et l'exposition au médicament**

Espèce	Conclusions notoires	Dose (mg/kg)	ASC <sub>(0 à 24 h)</sub> (µmol,hr/L)	
			Homme	Femme
Rats	Aucune (DSENO)	20	NE	NE
	Poids corporel et consommation d'aliments réduits. Augmentation de la T4. Changements histopathologiques dans le foie, la glande hypophyse et la thyroïde.	60	ND (< 1,0)	ND (< 1,0)
Chiens	Changements histopathologiques dans le foie	20	734 (0,4)	352 (0,2)
	Augmentation d'ALP	200	991 (0,5)	3 580 (1,9)
Singes cynomolgus	Aucune (DSENO)	60	1 690 (0,9)	2 290 (1,2)
	Augmentation d'AST et d'ALP. Changements histopathologiques dans le foie. Cholélithes.	200	3 190 (1,7)	3 060 (1,6)

NE = non effectué

ND = non disponible (le ratio avec l'exposition humaine est estimé)

\* Les ratios par rapport aux niveaux humains de la dose clinique maximale (3 200 mg/jour ou 1 923 µmol,hr/L) sont présentés entre parenthèses.

### Carcinogénèse et mutagenèse

Le rufinamide a été administré à des souris dans leur alimentation à 40, 120 et 400 mg/kg/jour et à des rats à 20, 60 et 200 mg/kg/jour pendant 2 ans. Les doses chez les souris étaient associées à une ASC plasmatique de 0,1 à 1 fois l'ASC du plasma humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH, 3 200 mg/jour). Une incidence accrue de tumeurs (tumeurs osseuses bénignes (ostéomes) et/ou d'adénomes et carcinomes hépatocellulaires) a été observée chez les souris à toutes les doses. Des incidences accrues d'adénomes folliculaires thyroïdiens ont été observées chez les rats à toutes les doses sauf la plus faible; la faible dose est <0,1 fois la DMRH par mg/m<sup>2</sup>.

Le rufinamide n'était pas mutagène dans l'essai de mutation bactérienne inverse in vitro (Ames) ou dans l'essai de mutation ponctuelle des cellules de mammifères in vitro. Le rufinamide n'était pas clastogène dans l'essai sur les aberrations chromosomiques cellulaires des mammifères in vitro ni dans l'essai sur les micro-noyaux de moelle osseuse de rats in vivo.

## Études développementales et de reproduction

L'administration orale de rufinamide (doses de 20, 60, 200 et 600 mg/kg/jour) à des rats mâles et femelles avant l'accouplement et pendant, et chez les femelles jusqu'au 6e jour de gestation a entraîné une hausse des pertes post-implantation à tous les niveaux posologiques, un indice de fertilité diminué, un plus faible taux de conception et un nombre réduit de corps jaunes, d'implantations et d'embryons vivants à 200 et 600 mg/kg et un indice de reproduction, une numération et une motilité des spermatozoïdes réduits à 600 mg/kg. Une DSENO n'a donc pas été établie à des niveaux posologiques aussi faibles que 20 mg/kg, où l'exposition systémique aurait été bien en-deçà de cela à la DMRH.

Le rufinamide a été administré par voie orale à des rats à des doses de 20, 100 et 300 mg/kg/jour et à des lapins (dans deux études) à des doses de 30, 200 et 700 ou 1 000 mg/kg/jour pendant la période d'organogénèse (de l'implantation à la fermeture du palais dur); les doses élevées sont associées à des ASC plasmatiques de 1,5 à 2 fois l'ASC plasmatique chez les humains à la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH à 3 200 mg/jour). Une diminution du poids fœtal et une hausse des incidences d'anomalies squelettiques fœtales ont été observées chez les rats à des doses de 100 et de 200 mg/kg, associées à une toxicité maternelle. Des hausses dose-dépendantes de variations squelettiques ont été observées à tous les niveaux posologiques, bien que l'effet fût léger à la faible dose; par conséquent, 20 mg/kg est considéré en tant que DSENO chez les petits. Chez les lapins, des morts embryonnaires ou fœtales, une baisse du poids corporel et une incidence accrue d'anomalies viscérales et squelettiques fœtales ont été observées à toutes les doses sauf la plus faible (30 mg/kg). La dose la plus élevée (1 000 mg/kg) testée chez les lapins a été associée à un avortement. Les doses sans effet indésirable pour le développement embryonnaire du rat et du lapin (20 et 30 mg/kg/jour, respectivement) ont été associées à des ASC plasmatiques  $\approx$  0,2 fois celles des humains à la DMRH).

Dans une étude développementale prénatale et postnatale menée chez les rats (de l'implantation au sevrage) menée à une dose orale de 5, 30 et 150 mg/kg/jour (associée à des ASC plasmatiques jusqu'à  $\approx$  1,5 fois celle des humains à la DMRH), une croissance et une survie diminuées des petits ont été observées à toutes les doses testées. Une dose sans effet pour les effets indésirables sur le développement prénatal et postnatal n'a pas été établie. La dose la plus faible testée était associée à une ASC plasmatique  $<$  0,1 fois celle des humains à la DMRH.

Des études de toxicité après une dose répétée ont été effectuées chez des rats ou des chiens nouveau-nés et/ou jeunes, et les conclusions étaient en général semblables à celles des animaux adultes ou plus vieux. Dans l'étude pivot chez les rats, des réductions de poids avant le sevrage ont été observées. Après le sevrage, des réductions de poids corporel ont été observées à 150 mg/kg/jour, avec une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire réversible et adaptative. À 50 et 150 mg/kg/jour, une vacuolisation cytoplasmique hypophysaire réversible a été observée. Cette conclusion est liée à l'hypertrophie hépatocellulaire/à l'induction des enzymes hépatiques, et les deux constatations chez le rat ne sont pas considérées importantes sur le plan toxicologique chez les humains, à la lumière des sensibilités aux espèces dans le foie et l'axe thyroïde-hypophyse. La DSENO de cette étude était de 15 mg/kg/jour. Dans l'étude pivot menée chez les jeunes chiens, les importantes conclusions comprenaient une augmentation de l'ALT et des

dépôts de pigments dans les hépatocytes centrolobulaires et mi-zonaux et les canalicules hépatiques, un pigment brun foncé contenant de la lipofuscine dans les cellules de Kupffer après une période de renversement de 4 semaines et des infiltrations neutrophiles primaires focales autour des canaux biliaires intrahépatiques ou périvasculaires à la dose la plus élevée (200 mg/kg). La DSENO de cette étude était de 5 mg/kg/jour, où l'exposition systémique aurait été environ un vingtième de cette DMRH. On n'a signalé aucun effet sur le développement comportemental ou physique, peu importe le niveau posologique.

## RÉFÉRENCES.

- Arroyo S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4(1):155-62.
- Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70(21):1950-8.
- Hakimian S, Cheng-Hakimian A, Anderson GD, Miller JW. Rufinamide: a new anti-epileptic medication. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(12):1931-40.
- Heaney D, Walker MC. Rufinamide. *Drugs Today* 2007;43(7):455-60.
- Kluger G, Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3(1):3-11.
- Kluger G, Glauser T, Krauss G, Seeruthun R, Perdomo C, Arroyo S. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010 Sep;122(3):202-8. Epub 2010 Mar 1.
- Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49(7):1123-41.
- Stafstrom CE. Update on the management of Lennox-Gastaut syndrome with a focus on rufinamide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5:547-51.
- Wheless JW, Vazquez B. Rufinamide: a novel broad-spectrum antiepileptic drug. *Epilepsy Curr* 2010; 10(1):1-6.
- Wisniewski CS. Rufinamide: a new antiepileptic medication for the treatment of seizures associated with lennox-gastaut syndrome. *Ann Pharmacother* 2010; 44(4):658-67.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

### Informations importantes – À lire attentivement :

#### BANZEL<sup>MD</sup> Comprimés de rufinamide

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée lorsque BANZEL a été approuvé pour la vente au Canada et il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce feuillet est un résumé et il ne vous dira pas tout au sujet de BANZEL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament :

BANZEL est un médicament d'ordonnance utilisé en combinaison avec d'autres antiépileptiques pour traiter des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez des adultes et des enfants de 4 ans et plus en diminuant le nombre et la gravité généraux des crises et le nombre de chutes brusques par déroboement des jambes.

#### Effets de ce médicament :

Le mécanisme exact de contrôle des crises par BANZEL est inconnu.

#### Circonstances où on ne doit pas l'utiliser :

Vous ne devez pas prendre BANZEL si :

- Vous avez des antécédents familiaux d'une maladie génétique dite syndrome du QT court familial qui touche le système de conduction électrique du cœur.
- Vous êtes allergique à tout ingrédient de BANZEL ou aux dérivés du triazole.
- Vous allaitez.

N'utilisez pas BANZEL pour une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas BANZEL à d'autres, même si ces personnes ont les mêmes symptômes que vous. Le médicament pourrait leur nuire.

#### L'ingrédient médicamenteux :

Rufinamide

#### Les ingrédients non médicamenteux :

Silice sublimée, fécule de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et sulfate sodique de lauryle.

#### Formes posologiques sous lesquelles il est offert :

Comprimés : 100 mg, 200 mg et 400 mg

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- avez des problèmes cardiaques;
- avez des problèmes hépatiques;
- avez d'autres problèmes médicaux;
- avez ou avez eu des pensées ou des gestes suicidaires, une dépression ou des troubles de l'humeur;
- êtes enceinte, soupçonnez l'être ou avez l'intention de le devenir en prenant BANZEL. On ne sait pas si BANZEL peut causer du tort à votre bébé à naître. Consultez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez BANZEL. Votre médecin et vous déciderez s'il convient que vous preniez BANZEL pendant votre grossesse;
- BANZEL peut diminuer l'efficacité de certains types de méthodes contraceptives (comme les contraceptifs hormonaux). Discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives qui vous conviennent le mieux pendant la prise de BANZEL.
  - S'il arrivait que vous deveniez enceinte pendant la prise de BANZEL, discutez avec votre médecin de la possibilité de vous inscrire au registre nord-américain des antiépileptiques. Vous pouvez vous inscrire à ce registre en composant le 1-888-233-2334. Ce registre a pour but de recueillir de l'information sur l'innocuité de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse;
- vous allaitez ou comptez allaiter pendant la prise de BANZEL. BANZEL peut se déposer dans le lait maternel. Votre médecin et vous déciderez si vous prendrez BANZEL ou allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux.

Comme c'est le cas de tous les autres médicaments antiépileptiques, BANZEL peut provoquer des pensées ou des gestes suicidaires chez un très petit nombre de personnes, soit environ 1 sur 500. Vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus près si vous êtes atteint de l'un ou l'autre de ces symptômes, surtout s'ils sont nouveaux, s'ils empiront ou s'ils vous inquiètent :

- tentative de suicide;
- dépression nouvelle ou aggravée;
- anxiété nouvelle ou aggravée;
- agitation ou nervosité;
- attaques de panique;
- troubles du sommeil (insomnie);
- irritabilité nouvelle ou aggravée;
- tempérament agressif, colérique ou violent;
- pulsions dangereuses;
- hausse extrême de l'activité et de la parole (manie);
- autres changements inhabituels au comportement ou à l'humeur.
- Les pensées ou gestes suicidaires peuvent être causés par d'autres choses que des médicaments. Si vous avez des pensées suicidaires ou posez des gestes suicidaires, votre médecin pourrait donc tenter de déceler d'autres causes.

Vous devriez être à l'affût de tout changement, surtout les

changements soudains à l'humeur, au comportement, aux pensées ou aux sentiments.  
 Vous devez respecter tous vos rendez-vous de suivi avec votre médecin et appeler votre médecin entre les visites, au besoin, surtout si vos symptômes vous inquiètent.

**Ne cessez pas de prendre BANZEL sans avoir d'abord parlé à votre médecin.**

- Cesser de prendre BANZEL soudainement peut causer de graves problèmes. Un patient qui cesse soudainement de prendre un médicament antiépileptique peut provoquer des crises sans fin (état de mal épileptique).

BANZEL peut vous rendre somnolent, fatigué, faible ou étourdi ou causer des problèmes de coordination et des difficultés à marcher. Vous ne devez donc pas conduire, utiliser de la machinerie lourde ou faire toute autre activité dangereuse avant de connaître l'effet de BANZEL sur votre organisme. BANZEL peut ralentir votre vivacité d'esprit et vos habiletés motrices.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Mentionnez à votre médecin tout médicament que vous prenez,** dont les médicaments d'ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. La prise de BANZEL avec certains autres médicaments peut causer des effets secondaires ou en modifier l'efficacité.

Ne commencez pas à prendre ou ne cessez pas de prendre d'autres médicaments sans mentionner au médecin tous les autres médicaments que vous prenez, par exemple, si vous ajoutez un autre médicament antiépileptique à votre traitement par BANZEL. L'autre médicament antiépileptique peut modifier la concentration de BANZEL. Votre médecin devra ajuster la posologie du nouveau médicament.

Sachez quels sont les médicaments que vous prenez. Dressez-en la liste et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien chaque fois que vous obtenez un nouveau médicament.

Ne consommez pas d'alcool et évitez de prendre d'autres médicaments qui vous rendent somnolent ou étourdi pendant la prise de BANZEL avant d'avoir consulté votre médecin.

La prise de BANZEL avec de l'alcool ou des médicaments qui peuvent entraîner de la somnolence ou des étourdissements peut empirer ces symptômes.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**DOSE DE DÉPART HABITUELLE :**

**Enfants et adultes pesant moins de 30 kg :** Traitement initial de 200 mg/jour en deux doses. La dose maximale recommandée est tout au plus 1 300 mg/jour.

**Adultes, adolescents et enfants de 30 kg ou plus :** Traitement initial de 400 mg/jour en deux doses. La dose maximale recommandée est établie à l'aide du tableau de poids. L'innocuité de doses supérieures à 3 200 mg/jour n'a pas été établie.

Votre médecin ajustera votre posologie jusqu'à ce que les crises soient adéquatement contrôlées.

**Tableau de poids**

Catégories de poids	30 à 50 kg	50,1 à 70,0 kg	Poids égal ou supérieur à 70,1 kg
Dose maximale recommandée (mg/jour).	1 800	2 400	3 200

Prenez BANZEL exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Ne modifiez pas votre dose de BANZEL sans avoir d'abord parlé à votre médecin.

Ne cessez pas de prendre BANZEL sans avoir d'abord parlé à votre médecin. Cesser de prendre BANZEL soudainement peut causer de graves problèmes. Un patient qui cesse soudainement de prendre un médicament antiépileptique peut provoquer des crises sans fin (état de mal épileptique).

Prenez BANZEL en mangeant.

BANZEL peut être avalé entier, coupé en deux ou écrasé.

**Surdose :**

En cas de surdose, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes.

**Dose manquée :**

Si vous manquez une dose, vous devriez la prendre le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et continuez de prendre BANZEL normalement. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée. Si vous oubliez plus d'une dose, demandez conseil à votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET**

Voici les effets secondaires de BANZEL les plus fréquents :

- maux de tête
- étourdissements
- fatigue
- somnolence
- nausées

- vomissements

BANZEL peut aussi provoquer des réactions allergiques ou de graves problèmes pouvant toucher les organes et d'autres parties du corps, comme le foie ou les cellules sanguines. Vous pourriez ou non développer une éruption cutanée au nombre de ce genre de réaction.

Arythmies cardiaques (au nombre des symptômes potentiels figurent un rythme cardiaque irrégulier, un ralentissement ou une accélération du rythme cardiaque, des palpitations, un essoufflement ou un étourdissement)			√
---	--	--	---

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Communiquez avec votre médecin ou pharmacien pour tout effet imprévu pendant que vous prenez BANZEL.*

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

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si graves	Dans tous les cas	
<b>Rares</b>			
Pensées suicidaires ou d'auto-mutilation		√	
Réaction allergique (au nombre des symptômes figurent une enflure des yeux, des lèvres, de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, des démangeaisons, des éruptions cutanées et de l'urticaire)			√
Réactions cutanées graves qui se présentent normalement avec un ou plusieurs des symptômes suivants : une éruption cutanée, des rougeurs, des cloques sur les lèvres, dans les yeux ou la bouche et une exfoliation, accompagnés de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs musculaires, d'une enflure des ganglions lymphatiques ou d'une douleur articulaire, pouvant être associés à des signes et symptômes mettant en cause d'autres organes, comme le foie.			√
<b>Très rares</b>			
Insuffisance hépatique (au nombre des symptômes figurent les nausées, les vomissements et la perte d'appétit combinés à des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou des yeux et une urine foncée)		√	

**MODE DE CONSERVATION**

Conservez les comprimés de BANZEL à la température de la pièce (15 ° à 30 °C) dans un endroit sec. Fermez hermétiquement le couvercle du flacon après l'utilisation. **Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.**

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada à [www.santécanada.gc.ca/medeeffet](http://www.santécanada.gc.ca/medeeffet).

**REMARQUE :** Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Eisai

Limited, au :  
1-877-873-4724.

BANZEL<sup>MD</sup> est une marque de commerce de Novartis Pharma  
AG, utilisée sous licence.

Eisai Limited, Mississauga (Ontario) L5N 7K2

Ce feuillet a été préparé par Eisai Limitée.

Dernière révision : 14 octobre 2020