BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 2 mg tablett innehåller 78,5 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Orange, rund, bikonvex tablett, märkt med E275 på ena sidan och ”2” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med epilepsi.

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med idiopatisk generaliserad epilepsi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar
Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.
Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Partiella anfall
Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag, vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Vid utsättning av Fycompa ska dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.4).

En missad dos: Då perampanel har en lång halveringstid bör patienten vänta och ta nästa dos som vanligt.

Om patienten missar mer än 1 dos under en sammanhängande period på mindre än 5 halveringstider (tre veckor för patienter som inte tar antiepileptika (anti-epileptic drugs, AED) som inducerar metabolismen av perampanel, en vecka för patienter som tar AED som inducerar metabolism av perampanel (se avsnitt 4.5) bör man överväga att påbörja behandlingen igen från den senaste dosnivån.

Om en patient har avbrutit perampanel-behandlingen under en sammanhängande period på mer än fem halveringstider rekommenderas att anvisningarna för den initiala dosen följs, enligt ovan.

Äldre (65 år och äldre)
Kliniska studier av Fycompa hos patienter med epilepsi omfattade inte ett tillräckligt stort antal försökspersoner över 65 år för att fastställa om deras respons skiljer sig från yngre försökspersoners. Analys av säkerhetsinformation hos 905 äldre försökspersoner som behandlades med perampanel (i dubbelblinda studier utförda på andra indikationer än epilepsi) visade inga åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen**.** I kombination med avsaknaden av åldersrelaterade skillnader vid exponering av perampanel indikerar resultaten att dosjustering hos äldre patienter inte är nödvändig. Perampanel ska användas med försiktighet till äldre med tanke på potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.
Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.
Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för perampanel för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Fycompa ska tas oralt som singeldos vid sänggående. Den kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Den ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra. För att säkerställa att patienten får hela dosen ska tabletterna sväljas hela utan att tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar
Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.
Därför ska patienter övervakas avseende tecken på självmordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar och självmordsbeteende uppstår.

Centrala och perifera nervsystemet
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

P-piller
Vid doser på 12 mg/dag kan Fycompa minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel vid användning av Fycompa (se avsnitt 4.5) i dessa fall.

Behandlingens slut
Det rekommenderas att utsättning sker gradvis för att minimera risken för utsättningsanfall (se avsnitt 4.2). På grund av läkemedlets långa halveringstid och efterföljande långsamma koncentrationsminskning i plasma kan emellertid perampanel sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

Fall
Det förefaller finnas en ökad risk för fall, särskilt för äldre. Den underliggande orsaken är oklar.

Aggression
Aggressivt och fientligt beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med perampanel. Hos patienter som behandlades med perampanel i kliniska prövningar rapporterades aggression, ilska och irritabilitet mer frekvent vid högre doser. De flesta av de rapporterade händelserna var antingen milda eller måttliga och återgick antingen spontant eller vid dosjustering. Tankar på att skada andra, fysiska överfall eller hotfullt beteende observerades emellertid hos vissa patienter (< 1 % i kliniska studer av perampanel). Patienter och vårdare bör informeras om att omedelbart meddela hälso- och sjukvårdspersonal om betydande förändringar av humöret eller av beteendemönstret observeras. Dosen ska minskas om sådana symtom uppkommer och behandlingen ska avbrytas omedelbart om symtomen är svåra.

Missbrukspotential
Försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med ett tidigare drogmissbruk och patienten ska övervakas avseende symtom på missbruk av perampanel.

Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika
Svarsfrekvenserna efter tillägg av perampanel vid fasta doser var lägre när patienter samtidigt behandlades med CYP3A-enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) jämfört med svarsfrekvenserna för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika. Patienters svar ska övervakas när de byter från samtidiga icke-inducerande antiepileptika till enzyminducerande läkemedel och vice versa. Beroende på det enskilda kliniska svaret och toleransen kan dosen ökas eller minskas med 2 mg i taget (se avsnitt 4.2).

Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel
Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

Fycompa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fycompa anses inte vara en stark inducerare eller hämmare av cytokrom P450 eller UGT-enzymer (se avsnitt 5.2).

P-piller
Hos friska kvinnor som fick 12 mg (men inte 4 eller 8 mg/dag) i 21 dagar tillsammans med ett kombinerat p-piller har Fycompa visats minska levonorgestrelexponeringen (genomsnittliga C_{max}- och AUC-värden minskade vart och ett med 40 %). AUC för etinylestradiol påverkades inte av Fycompa 12 mg medan C_{max} minskade med 18 %. Därför bör en potentiellt minskad effekt av progesteroninnehållande p-piller beaktas för kvinnor som behöver Fycompa 12 mg/dag och en ytterligare pålitlig preventivmetod (spiral, kondom) bör användas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika
Eventuella interaktioner mellan Fycompa (upp till 12 mg en gång om dagen) och andra antiepileptika (AED) bedömdes i kliniska studier och utvärderades i den populationsfarmakokinetiska analysen av fyra poolade fas 3-studier omfattande patienter med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Effekten av interaktionerna på genomsnittlig steady state-koncentration sammanfattas i tabellen nedan.

Samtidigt administrerade AED	**Påverkan av AED på Fycompa-koncentrationen**	**Påverkan av Fycompa på AED-koncentrationen**
Karbamazepin	2,75-faldig minskning	<10 % minskning
Klobazam	Ingen påverkan	<10 % minskning
Klonazepam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	<10 % minskning
Levetiracetam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Oxkarbazepin	1,9-faldig minskning	35 % ökning [1)]
Fenobarbital	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenytoin	1,7-faldig minskning	Ingen påverkan
Topiramat	19 % minskning	Ingen påverkan
Valproinsyra	Ingen påverkan	<10 % minskning
Zonisamid	Ingen påverkan	Ingen påverkan

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel.

Karbamazepin, en känd potent enzyminducerare, minskade perampanelnivåerna med två tredjedelar i en studie utförd på friska försökspersoner.

Ett liknande resultat sågs i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska studier. Totalt clearance av Fycompa ökade vid samtidig administrering av karbamazepin (2,75-faldigt), fenytoin (1,7-faldigt) och oxkarbazepin (1,9-faldigt), vilka är välkända inducerare av metabolismenzymer (se avsnitt 5.2). Denna effekt bör tas i beaktande och hanteras när dessa antiepileptiska medel läggs till eller tas bort från en patients behandlingsregim.

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick Fycompa upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkade inte Fycompa clearance av klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, topiramat, zonisamid, karbamazepin, klobazam, lamotrigin och valproinsyra på ett kliniskt relevant sätt vid den högsta dosen perampanel som utvärderades (12 mg/dag).

I den populationsfarmakokinetiska analysen i patienter med epilepsi minskade perampanel clearance för oxkarbazepin med 26 %. Oxkarbazepin metaboliseras snabbt av reduktasenzym i cytosol till den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin. Effekten av perampanel på monohydroxykarbazepin-koncentrationer är inte känd.

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

Effekt av perampanel på CYP3A-substrat
Hos friska försökspersoner minskade Fycompa (6 mg en gång per dag i 20 dagar) AUC för midazolam med 13 %. En större minskning av exponeringen av midazolam (eller andra känsliga CYP3A-substrat) vid högre doser av Fycompa kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik
Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna. Risk för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av starka cytokrom P450-inducerare kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanels farmakokinetik
Hos friska försökspersoner ökade CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC för perampanel med 20 % och förlängde halveringstiden för perampanel med 15 % (67,8 timmar mot 58,4 timmar). Större effekter kan inte uteslutas när perampanel kombineras med en CYP3A-hämmare med längre halveringstid än ketokonazol eller när hämmaren ges under en längre tid.

Levodopa. Hos friska försökspersoner hade Fycompa (4 mg en gång per dag i 19 dagar) ingen effekt på C_{max} eller AUC för levodopa.

Alkohol
Effekterna av perampanel beträffande vakenhet och vaksamhet, såsom påverkan på körförmågan, var additiva eller synergistiska till alkoholens egna effekter i en farmakodynamisk interaktionsstudie hos friska försökspersoner. Flera doseringar av perampanel 12 mg/dag ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet bedömt med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala (se avsnitt 5.1). Dessa effekter kan också observeras när Fycompa används i kombination med andra centralnervöst dämpande preparat.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor
Fycompa rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte samtidigt använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

Graviditet
Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av perampanel hos gravida kvinnor. Studier på djur indikerade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Fycompa rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Studier på lakterande råttor har visat utsöndring av perampanel och/eller dess metaboliter i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). Det är inte känt om perampanel överförs till bröstmjölk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fycompa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
I fertilitetsstudien hos råtta observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid höga doser (30 mg/kg) hos honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Det förekom ingen påverkan på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av perampanel på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fycompa har måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner.
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
I alla kontrollerade och okontrollerade studier hos patienter med partiella anfall har 1 639 försökspersoner fått perampanel varav 1 147 har behandlats i 6 månader och 703 i över 12 månader.

I den kontrollerade och okontrollerade studien på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall har 114 försökspersoner fått perampanel varav 68 har behandlats i 6 månader och 36 i över 12 månader.

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:
I de kontrollerade kliniska fas 3-prövningarna på partiella anfall var frekvensen behandlingsavbrott som en följd av biverkningar 1,7 %, 4,2 % och 13,7 % hos patienter som randomiserats att få perampanel vid rekommenderade doser på 4 mg, 8 mg respektive 12 mg/dag, och 1,4 % hos patienter som randomiserats att få placebo. De vanligaste biverkningarna (≥1 % i hela perampanelgruppen och fler än i placebogruppen) som ledde till behandlingsavbrott var yrsel och somnolens.

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till

att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott (≥2 % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

Lista över biverkningar i tabellform
I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens**.** Den initiala genomgången utfördes genom att beakta alla biverkningar som uppstått under behandlingen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) i de dubbelblinda fas 3-epilepsistudierna som uppstod hos ≥2 % av patienterna i den totala Fycompa-gruppen. Följande togs också i beaktande: incidensen högre än med placebo; svårighetsgrad, allvarlighetsgrad och andel behandlingsavbrott på grund av händelserna; analys av exponering och dosrespons; samt konsistens med Fycompas farmakologi. TEAEs som förekom mindre frekvent och som uppfyllde samma kriterier som mer frekvent förekommande TEAEs utvärderades också. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000).

Dosen på 2 mg/dag omfattades inte i denna bedömning eftersom den inte anses vara en effektiv dos och eftersom antalet biverkningar i denna dosgrupp generellt var jämförbara med, eller lägre än, de i placebogruppen.

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit	
Psykiska störningar		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Självmordstankar Självmordsförsök
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbning Irritabilitet	
Ögon		Diplopi Dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo	
Magtarmkanalen		Illamående	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom		Gångstörning Trötthet	
Undersökningar		Viktökning	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	

Pediatrisk population
Baserat på databasen över kliniska prövningar hos 196 ungdomar som exponerats för perampanel i dubbelblinda studier för partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, var den totala säkerhetsprofilen hos ungdomar liknande den för vuxna, förutom gällande aggression, som observerades mer frekvent hos ungdomar än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av perampanel hos människor. I en rapport om en avsiktlig överdos som kunde ha resulterat i en dos upp till 264 mg upplevde patienten förändrad mental status, oro och aggressivt beteende och återhämtade sig utan följdtillstånd. Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel. Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan effekterna som orsakats av perampanel vara långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX22

Verkningsmekanism
Perampanel är den första i klassen selektiva, icke-kompetitiva antagonist till jonotropa α-amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyra (AMPA) glutamatreceptorer på postsynaptiska neuroner. Glutamat är den primära stimulerande neurotransmittorn i det centrala nervsystemet och är inblandad i ett antal neurologiska störningar orsakade av hyperexcitation av nervsystemet. Aktivering av AMPA-receptorer av glutamat tros vara orsaken till de flesta snabba excitatoriska synaptiska transmissionerna i hjärnan. I *in vitro*-studier konkurrerade inte perampanel med AMPA vid bindning till AMPA-receptorn, utan bindningen av perampanel blev utträngd av icke-kompetitiva AMPA-receptorantagonister, vilket indikerar att perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hämmade perampanel AMPA-inducerad (men inte NMDA-inducerad) ökning av intracellulärt kalcium. *In vivo* förlängde perampanel signifikant anfallsfördröjningen i en AMPA-inducerad anfallsmodell.

Den precisa mekanismen för hur perampanel använder sin antiepileptiska effekt hos människor återstår att klargöras.

Farmakodynamisk effekt
En farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys utfördes baserat på de poolade data från de tre effekt-studierna för partiella anfall. Dessutom utfördes en farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys av en effektstudie på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. I båda analyserna är perampanelexponering korrelerad med minskad anfallsfrekvens.

Psykomotorisk funktion. Enskilda och flera doser på 8 mg och 12 mg försämrade den psykomotoriska funktionen hos friska frivilliga på ett dosrelaterat sätt. Effekterna av perampanel vid komplexa uppgifter, t.ex. körförmågan, hade additiv eller synergistisk effekt med alkoholens försämrade effekter. Psykomotoriska funktioner återgick till basline inom två veckor efter utsättandet av perampanel.

Kognitiv funktion. I en studie utförd på friska frivilliga för att bedöma effekterna av perampanel på vakenhet och minne med en standarduppsättning av undersökningar, hittades inga effekter av perampanel efter enskilda eller flera doser av perampanel på upp till 12 mg/dag.

Vakenhet och sinnesstämning. Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska försökspersoner som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

Hjärtelektrofysiologi. Perampanel förlängde inte QTc-intervallet vid administrering i dagliga doser på upp till 12 mg/dag, och hade inte någon dosrelaterad eller kliniskt viktig effekt på QRS-duration.

Klinisk effekt och säkerhet

Partiella anfall
Effekten av Fycompa som tilläggsbehandling hos patienter med partiella anfall fastställdes i tre 19-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier hos vuxna och ungdomar. Försökspersonerna hade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och var inte tillräckligt kontrollerade med ett till tre samtidiga AED. Under en 6 veckor lång baslinjeperiod skulle försökspersonerna ha fler än fem anfall och de anfallsfria perioderna fick inte överstiga 25 dagar. I de tre studierna hade försökspersonerna i genomsnitt haft epilepsi omkring 21,06 år. Mellan 85,3 % och 89,1 % av patienterna tog två till tre samtidiga AED med eller utan samtidig vagusnervstimulering.

Två studier (studie 304 och 305) jämförde doserna av Fycompa 8 och 12 mg/dag med placebo och den tredje studien (studie 306) jämförde doserna av Fycompa 2, 4 och 8 mg/dag med placebo. I alla tre studierna randomiserades och titrerades försökspersonerna till den randomiserade dosen efter en baslinjefas på 6 veckor för att fastställa anfallsfrekvensen från basline före randomiseringen. Under titreringsfasen i alla tre studierna startades behandlingen med 2 mg/dag och ökades veckovis med 2 mg/dag till måldosen. Försökspersoner som upplevde oacceptabla biverkningar kunde kvarstå på samma dos eller sänka dosen till den senaste tolererade dosen. I samtliga tre studier följdes titreringsfasen av en underhållsfas som varade i 13 veckor, under vilken patienterna kvarstod på en stabil dos av Fycompa.

De totala svarsfrekvenserna på 50 % var för placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % och 12 mg 35 %. En statistiskt signifikant effekt på reduktionen av 28 dagars anfallsfrekvens (baslinje till behandlingsfas) jämfört med placebogruppen sågs med Fycompa-behandling vid doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 och 306) samt 12 mg/dag (studie 304 och 305). De 50-procentiga svarsfrekvenserna i grupperna som fick 4 mg, 8 mg och 12 mg var 23,0 %, 31,5 % respektive 30,0 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika, medan de var 33,3 %, 46,5 % och 50,0 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Dessa studier visar att administrering av perampanel en gång dagligen i doser på 4 mg till 12 mg var signifikant mer effektiv än placebo som en tilläggsbehandling i denna population.

Data från placebokontrollerade studier visar att förbättringar av anfallskontroll observeras med en dos av Fycompa på 4 mg en gång dagligen och effekten ökar när dosen ökar till 8 mg/dag. Ingen effektfördel sågs vid dosen 12 mg jämfört med dosen på 8 mg i den totala populationen. Fördel vid en dos på 12 mg sågs hos vissa patienter som tolererade dosen på 8 mg och när det kliniska svaret på den dosen var otillräckligt. En kliniskt meningsfull minskning av anfallsfrekvensen jämfört med placebo uppnåddes så tidigt som under den andra veckan av doseringen när patienterna nådde en daglig dos på 4 mg.

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0–1,0 % av de som fick placebo. Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Öppen förlängningsstudie
Nittiosju procent av patienterna som slutförde de randomiserade studierna i patienter med partiella anfall registrerades i den öppna förlängningsstudien (n=1 186). Patienter från den randomiserade studien övergick till perampanel under 16 veckor följt av en långvarig underhållsperiod (≥1 år). Den dagliga medeldosen var 10,05 mg.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Fycompa som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen Fycompa eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (Fycompa n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

Den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under underhållsperioden var signifikant högre i perampanelgruppen (58,0 %) än i placebogruppen (35,8 %), p=0,0059. Den 50-procentiga svarsfrekvensen var 22,2 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika och 69,4 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Antalet försökspersoner i perampanelgruppen som tog enzyminducerande antiepileptika var litet (n = 9). Den procentuella medianförändringen av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall per 28 dagar under titrerings- och underhållsperioderna (kombinerat) i förhållande till före randomisering var större med perampanel (−76,5 %) än med placebo (−38,4 %), p<0,0001. Under den tre månader långa underhållsperioden i de kliniska studierna blev 30,9 % (25/81) av de patienter som fick perampanel fria från primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall jämfört med 12,3 % (10/81) av dem som fick placebo.

Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall
Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.
Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

Öppen förlängningsfas
Av de 140 försökspersoner som fullföljt Studie 332 hade 114 försökspersoner (81,4 %) börjat i förlängningsfasen. Patienter från den randomiserade prövningen bytte till perampanel under 6 veckor som följdes av en lång underhållsperiod (≥1 år). Under förlängningsfasen fick 73,7 % av försökspersonerna en modal daglig perampaneldos som var högre än 4 till 8 mg/dag och 16,7 % fick en modal daglig dos som var högre än 8 till 12 mg/dag. En minskning av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall på minst 50 % sågs hos 65,9 % av försökspersonerna efter 1 års behandling under förlängningsfasen (i förhållande till deras utgångsfrekvens av anfall innan de fick perampanel). Dessa data överensstämde med dem för procentuell förändring av anfallsfrekvens och visade att den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall i stort sett var stabil över tid från omkring vecka 26 till slutet av år 2. Liknande resultat sågs när alla anfall respektive absensanfall vs. myokloniska anfall utvärderades över tid.

Omställning till monoterapi
Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (se avsnitt 4.2 för användning hos ungdomar).

De tre pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas 3-studierna omfattade 143 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

Studie 332 omfattade 22 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos perampanel har studerats hos friska vuxna försökspersoner (i åldrarna 18 till 79), vuxna och ungdomar med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, vuxna med Parkinsons sjukdom, vuxna med diabetisk neuropati, vuxna med multipel skleros och försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Absorption
Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Föda påverkar inte absorptionens omfattning, men minskar absorptionshastigheten. Vid administrering med föda reduceras den maximala plasmakoncentrationen och fördröjs med 2 timmar jämfört med dosering i ett fastande tillstånd.

Distribution
Data från *in vitro*-studier indikerar att perampanel är ca 95 % bunden till plasmaproteiner.

In vitro-studier visar att perampanel inte är ett substrat eller en signifikant hämmare av organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) 1B1 och 1B3, organiska anjontransportörer (OAT) 1, 2, 3 och 4, organiska katjontransportörer (OCT) 1, 2 och 3, eller efluxtransportörernas P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Metabolism
Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier av friska försökspersoner som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzymer och humana levermikrosomer.

Efter administrering av radioaktivt märkt perampanel observerades endast spår av perampanelmetaboliter i plasma.

Eliminering
Efter administrering av en dos radioaktivt märkt perampanel till åtta friska äldre försökspersoner återfanns 30 % av uppmätt utsöndrad mängd radioaktivitet i urinen och 70 % i feces. I urin och feces var utsöndrad radioaktivitet primärt sammansatt av en blandning av oxidativa och konjugerade metaboliter. I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från 19 fas 1-studier var den genomsnittliga $t_{1/2}$ av perampanel 105 timmar. Vid dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig $t_{1/2}$ 25 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet
Hos friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationerna av perampanel i direkt proportion till de administrerade doserna över intervallet 2 till 12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar sågs ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av perampanel.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel undersöktes efter en singeldos på 1 mg undersöktes hos 12 försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A resp. B) och jämfördes med 12 friska, demografiskt matchande försökspersoner. Det genomsnittliga clearance av obundet perampanel hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchande kontroller, och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchande kontroller. $t_{1/2}$ var längre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (306 timmar vs 125 timmar) och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (295 timmar vs 139 timmar) jämfört med matchade friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel har inte formellt undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Perampanel utsöndras nästan uteslutande av metabolismen följt av snabb utsöndring av metaboliter och endast spår av perampanelmetaboliter observeras i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som hade kreatininclearance från 39 till 160 ml/min och som fick perampanel upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkades inte perampanelclearance av kreatininclearance. I en populations-farmakokinetisk analys av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick Fycompa upp till 8 mg/dag i en placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

Kön
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar var perampanelclearance hos kvinnor (0,54 l/h) 18 % lägre än hos män (0,66 l/h).

Äldre (65 år och äldre)
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population
I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner

Enzymhämning av läkemedelsmetabolisering
I humana levermikrosomer hade perampanel (30 µmol/l) en svagt hämmande effekt på CYP2C8 och UGT1A9 bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna.

Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering
Jämfört med positiva kontroller (inklusive fenobarbital, rifampicin) kunde perampanel svagt inducera CYP2B6 (30 µmol/l) och CYP3A4/5 (≥3 µmol/l) bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna i odlade humana hepatocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men i toxikologiska studier hos djur vid exponeringar nära klinisk exponering och med möjlig klinisk relevans var:
I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

Överföring till bröstmjölk mättes hos råttor 10 dagar postpartum. Nivåerna nådde sitt maximum efter en timme och var 3,65 gånger nivåerna i plasma.

I en pre- och postnatal toxikologisk utvecklingsstudie hos råttor observerades onormal förlossning och laktation vid maternellt toxiska doser, och antalet dödsfödslar ökade hos avkomman. Avkommans beteendeutveckling och reproduktiva utveckling påverkades inte, men några parametrar av fysisk utveckling visade vissa förseningar, vilka troligtvis är sekundära till de farmakologiskt orsakade CNS-effekterna av perampanel. Överföring via placenta var relativt låg; 0,09 % eller mindre av administrerad dos observerades i fostret.

Icke-kliniska data visar att perampanel inte är genotoxiskt och inte har någon karcinogen potential. Administrering av maximalt tolererade doser till råttor och apor resulterade i farmakologiskt orsakade CNS-symtom och minskad kroppsvikt vid studiens slut. Det fanns inga förändringar som direkt kunde tillskrivas perampanel i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering
Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsåtgärder.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Förpackning om 7, endast för första behandlingsveckan, 28 och 98

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien
tfn: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-post: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/07/2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 4 mg tablett innehåller 157,0 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Röd, rund, bikonvex tablett, märkt med E277 på ena sidan och ”4” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med epilepsi.

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med idiopatisk generaliserad epilepsi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar
Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.
Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Partiella anfall
Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag, vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Vid utsättning av Fycompa ska dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.4).

En missad dos: Då perampanel har en lång halveringstid bör patienten vänta och ta nästa dos som vanligt.

Om patienten missar mer än 1 dos under en sammanhängande period på mindre än 5 halveringstider (tre veckor för patienter som inte tar antiepileptika (anti-epileptic drugs, AED) som inducerar metabolismen av perampanel, en vecka för patienter som tar AED som inducerar metabolism av perampanel (se avsnitt 4.5) bör man överväga att påbörja behandlingen igen från den senaste dosnivån.

Om en patient har avbrutit perampanel-behandlingen under en sammanhängande period på mer än fem halveringstider rekommenderas att anvisningarna för den initiala dosen följs, enligt ovan.

Äldre (65 år och äldre)
Kliniska studier av Fycompa hos patienter med epilepsi omfattade inte ett tillräckligt stort antal försökspersoner över 65 år för att fastställa om deras respons skiljer sig från yngre försökspersoners. Analys av säkerhetsinformation hos 905 äldre försökspersoner som behandlades med perampanel (i dubbelblinda studier utförda på andra indikationer än epilepsi) visade inga åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen**.** I kombination med avsaknaden av åldersrelaterade skillnader vid exponering av perampanel indikerar resultaten att dosjustering hos äldre patienter inte är nödvändig. Perampanel ska användas med försiktighet till äldre med tanke på potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.
Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.
Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för perampanel för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Fycompa ska tas oralt som singeldos vid sänggående. Den kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Den ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra. För att säkerställa att patienten får hela dosen ska tabletterna sväljas hela utan att tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar
Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.
Därför ska patienter övervakas avseende tecken på självmordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar och självmordsbeteende uppstår.

Centrala och perifera nervsystemet
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

P-piller
Vid doser på 12 mg/dag kan Fycompa minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel vid användning av Fycompa (se avsnitt 4.5) i dessa fall.

Behandlingens slut
Det rekommenderas att utsättning sker gradvis för att minimera risken för utsättningsanfall (se avsnitt 4.2). På grund av läkemedlets långa halveringstid och efterföljande långsamma koncentrationsminskning i plasma kan emellertid perampanel sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

Fall
Det förefaller finnas en ökad risk för fall, särskilt för äldre. Den underliggande orsaken är oklar.

Aggression
Aggressivt och fientligt beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med perampanel. Hos patienter som behandlades med perampanel i kliniska prövningar rapporterades aggression, ilska och irritabilitet mer frekvent vid högre doser. De flesta av de rapporterade händelserna var antingen milda eller måttliga och återgick antingen spontant eller vid dosjustering. Tankar på att skada andra, fysiska överfall eller hotfullt beteende observerades emellertid hos vissa patienter (< 1 % i kliniska studer av perampanel). Patienter och vårdare bör informeras om att omedelbart meddela hälso- och sjukvårdspersonal om betydande förändringar av humöret eller av beteendemönstret observeras. Dosen ska minskas om sådana symtom uppkommer och behandlingen ska avbrytas omedelbart om symtomen är svåra.

Missbrukspotential
Försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med ett tidigare drogmissbruk och patienten ska övervakas avseende symtom på missbruk av perampanel.

Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika
Svarsfrekvenserna efter tillägg av perampanel vid fasta doser var lägre när patienter samtidigt behandlades med CYP3A-enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) jämfört med svarsfrekvenserna för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika. Patienters svar ska övervakas när de byter från samtidiga icke-inducerande antiepileptika till enzyminducerande läkemedel och vice versa. Beroende på det enskilda kliniska svaret och toleransen kan dosen ökas eller minskas med 2 mg i taget (se avsnitt 4.2).

Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel
Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

Fycompa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fycompa anses inte vara en stark inducerare eller hämmare av cytokrom P450 eller UGT-enzymer (se avsnitt 5.2).

P-piller
Hos friska kvinnor som fick 12 mg (men inte 4 eller 8 mg/dag) i 21 dagar tillsammans med ett kombinerat p-piller har Fycompa visats minska levonorgestrelexponeringen (genomsnittliga C_{max}- och AUC-värden minskade vart och ett med 40 %). AUC för etinylestradiol påverkades inte av Fycompa 12 mg medan C_{max} minskade med 18 %. Därför bör en potentiellt minskad effekt av progesteroninnehållande p-piller beaktas för kvinnor som behöver Fycompa 12 mg/dag och en ytterligare pålitlig preventivmetod (spiral, kondom) bör användas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika
Eventuella interaktioner mellan Fycompa (upp till 12 mg en gång om dagen) och andra antiepileptika (AED) bedömdes i kliniska studier och utvärderades i den populationsfarmakokinetiska analysen av fyra poolade fas 3-studier omfattande patienter med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Effekten av interaktionerna på genomsnittlig steady state-koncentration sammanfattas i tabellen nedan.

Samtidigt administrerade AED	**Påverkan av AED på Fycompa-koncentrationen**	**Påverkan av Fycompa på AED-koncentrationen**
Karbamazepin	2,75-faldig minskning	<10 % minskning
Klobazam	Ingen påverkan	<10 % minskning
Klonazepam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	<10 % minskning
Levetiracetam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Oxkarbazepin	1,9-faldig minskning	35 % ökning [1)]
Fenobarbital	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenytoin	1,7-faldig minskning	Ingen påverkan
Topiramat	19 % minskning	Ingen påverkan
Valproinsyra	Ingen påverkan	<10 % minskning
Zonisamid	Ingen påverkan	Ingen påverkan

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel.

Karbamazepin, en känd potent enzyminducerare, minskade perampanelnivåerna med två tredjedelar i en studie utförd på friska försökspersoner.

Ett liknande resultat sågs i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska studier. Totalt clearance av Fycompa ökade vid samtidig administrering av karbamazepin (2,75-faldigt), fenytoin (1,7-faldigt) och oxkarbazepin (1,9-faldigt), vilka är välkända inducerare av metabolismenzymer (se avsnitt 5.2). Denna effekt bör tas i beaktande och hanteras när dessa antiepileptiska medel läggs till eller tas bort från en patients behandlingsregim.

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick Fycompa upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkade inte Fycompa clearance av klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, topiramat, zonisamid, karbamazepin, klobazam, lamotrigin och valproinsyra på ett kliniskt relevant sätt vid den högsta dosen perampanel som utvärderades (12 mg/dag).

I den populationsfarmakokinetiska analysen i patienter med epilepsi minskade perampanel clearance för oxkarbazepin med 26 %. Oxkarbazepin metaboliseras snabbt av reduktasenzym i cytosol till den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin. Effekten av perampanel på monohydroxykarbazepin-koncentrationer är inte känd.

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

Effekt av perampanel på CYP3A-substrat
Hos friska försökspersoner minskade Fycompa (6 mg en gång per dag i 20 dagar) AUC för midazolam med 13 %. En större minskning av exponeringen av midazolam (eller andra känsliga CYP3A-substrat) vid högre doser av Fycompa kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik
Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna. Risk för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av starka cytokrom P450-inducerare kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanels farmakokinetik
Hos friska försökspersoner ökade CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC för perampanel med 20 % och förlängde halveringstiden för perampanel med 15 % (67,8 timmar mot 58,4 timmar). Större effekter kan inte uteslutas när perampanel kombineras med en CYP3A-hämmare med längre halveringstid än ketokonazol eller när hämmaren ges under en längre tid.

Levodopa. Hos friska försökspersoner hade Fycompa (4 mg en gång per dag i 19 dagar) ingen effekt på C_{max} eller AUC för levodopa.

Alkohol
Effekterna av perampanel beträffande vakenhet och vaksamhet, såsom påverkan på körförmågan, var additiva eller synergistiska till alkoholens egna effekter i en farmakodynamisk interaktionsstudie hos friska försökspersoner. Flera doseringar av perampanel 12 mg/dag ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet bedömt med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala (se avsnitt 5.1). Dessa effekter kan också observeras när Fycompa används i kombination med andra centralnervöst dämpande preparat.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor
Fycompa rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte samtidigt använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

Graviditet
Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av perampanel hos gravida kvinnor. Studier på djur indikerade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Fycompa rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Studier på lakterande råttor har visat utsöndring av perampanel och/eller dess metaboliter i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). Det är inte känt om perampanel överförs till bröstmjölk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fycompa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
I fertilitetsstudien hos råtta observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid höga doser (30 mg/kg) hos honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Det förekom ingen påverkan på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av perampanel på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fycompa har måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner.
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
I alla kontrollerade och okontrollerade studier hos patienter med partiella anfall har 1 639 försökspersoner fått perampanel varav 1 147 har behandlats i 6 månader och 703 i över 12 månader.

I den kontrollerade och okontrollerade studien på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall har 114 försökspersoner fått perampanel varav 68 har behandlats i 6 månader och 36 i över 12 månader.

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:
I de kontrollerade kliniska fas 3-prövningarna på partiella anfall var frekvensen behandlingsavbrott som en följd av biverkningar 1,7 %, 4,2 % och 13,7 % hos patienter som randomiserats att få perampanel vid rekommenderade doser på 4 mg, 8 mg respektive 12 mg/dag, och 1,4 % hos patienter som randomiserats att få placebo. De vanligaste biverkningarna (≥1 % i hela perampanelgruppen och fler än i placebogruppen) som ledde till behandlingsavbrott var yrsel och somnolens.

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till

att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott (≥2 % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

Lista över biverkningar i tabellform
I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens**.** Den initiala genomgången utfördes genom att beakta alla biverkningar som uppstått under behandlingen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) i de dubbelblinda fas 3-epilepsistudierna som uppstod hos ≥2 % av patienterna i den totala Fycompa-gruppen. Följande togs också i beaktande: incidensen högre än med placebo; svårighetsgrad, allvarlighetsgrad och andel behandlingsavbrott på grund av händelserna; analys av exponering och dosrespons; samt konsistens med Fycompas farmakologi. TEAEs som förekom mindre frekvent och som uppfyllde samma kriterier som mer frekvent förekommande TEAEs utvärderades också. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000).

Dosen på 2 mg/dag omfattades inte i denna bedömning eftersom den inte anses vara en effektiv dos och eftersom antalet biverkningar i denna dosgrupp generellt var jämförbara med, eller lägre än, de i placebogruppen.

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit	
Psykiska störningar		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Självmordstankar Självmordsförsök
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbning Irritabilitet	
Ögon		Diplopi Dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo	
Magtarmkanalen		Illamående	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom		Gångstörning Trötthet	
Undersökningar		Viktökning	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	

Pediatrisk population
Baserat på databasen över kliniska prövningar hos 196 ungdomar som exponerats för perampanel i dubbelblinda studier för partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, var den totala säkerhetsprofilen hos ungdomar liknande den för vuxna, förutom gällande aggression, som observerades mer frekvent hos ungdomar än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av perampanel hos människor. I en rapport om en avsiktlig överdos som kunde ha resulterat i en dos upp till 264 mg upplevde patienten förändrad mental status, oro och aggressivt beteende och återhämtade sig utan följdtillstånd. Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel. Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan effekterna som orsakats av perampanel vara långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX22

Verkningsmekanism
Perampanel är den första i klassen selektiva, icke-kompetitiva antagonist till jonotropa α-amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyra (AMPA) glutamatreceptorer på postsynaptiska neuroner. Glutamat är den primära stimulerande neurotransmittorn i det centrala nervsystemet och är inblandad i ett antal neurologiska störningar orsakade av hyperexcitation av nervsystemet. Aktivering av AMPA-receptorer av glutamat tros vara orsaken till de flesta snabba excitatoriska synaptiska transmissionerna i hjärnan. I *in vitro*-studier konkurrerade inte perampanel med AMPA vid bindning till AMPA-receptorn, utan bindningen av perampanel blev utträngd av icke-kompetitiva AMPA-receptor-antagonister, vilket indikerar att perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hämmade perampanel AMPA-inducerad (men inte NMDA-inducerad) ökning av intracellulärt kalcium. *In vivo* förlängde perampanel signifikant anfallsfördröjningen i en AMPA-inducerad anfallsmodell.

Den precisa mekanismen för hur perampanel använder sin antiepileptiska effekt hos människor återstår att klargöras.

Farmakodynamisk effekt
En farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys utfördes baserat på de poolade data från de tre effekt-studierna för partiella anfall. Dessutom utfördes en farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys av en effektstudie på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. I båda analyserna är perampanelexponering korrelerad med minskad anfallsfrekvens.

Psykomotorisk funktion. Enskilda och flera doser på 8 mg och 12 mg försämrade den psykomotoriska funktionen hos friska frivilliga på ett dosrelaterat sätt. Effekterna av perampanel vid komplexa uppgifter, t.ex. körförmågan, hade additiv eller synergistisk effekt med alkoholens försämrade effekter. Psykomotoriska funktioner återgick till basline inom två veckor efter utsättandet av perampanel.

Kognitiv funktion. I en studie utförd på friska frivilliga för att bedöma effekterna av perampanel på vakenhet och minne med en standarduppsättning av undersökningar, hittades inga effekter av perampanel efter enskilda eller flera doser av perampanel på upp till 12 mg/dag.

Vakenhet och sinnesstämning. Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska försökspersoner som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

Hjärtelektrofysiologi. Perampanel förlängde inte QTc-intervallet vid administrering i dagliga doser på upp till 12 mg/dag, och hade inte någon dosrelaterad eller kliniskt viktig effekt på QRS-duration.

Klinisk effekt och säkerhet

Partiella anfall
Effekten av Fycompa som tilläggsbehandling hos patienter med partiella anfall fastställdes i tre 19-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier hos vuxna och ungdomar. Försökspersonerna hade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och var inte tillräckligt kontrollerade med ett till tre samtidiga AED. Under en 6 veckor lång baslinjeperiod skulle försökspersonerna ha fler än fem anfall och de anfallsfria perioderna fick inte överstiga 25 dagar. I de tre studierna hade försökspersonerna i genomsnitt haft epilepsi omkring 21,06 år. Mellan 85,3 % och 89,1 % av patienterna tog två till tre samtidiga AED med eller utan samtidig vagusnervstimulering.

Två studier (studie 304 och 305) jämförde doserna av Fycompa 8 och 12 mg/dag med placebo och den tredje studien (studie 306) jämförde doserna av Fycompa 2, 4 och 8 mg/dag med placebo. I alla tre studierna randomiserades och titrerades försökspersonerna till den randomiserade dosen efter en baslinjefas på 6 veckor för att fastställa anfallsfrekvensen från basline före randomiseringen. Under titreringsfasen i alla tre studierna startades behandlingen med 2 mg/dag och ökades veckovis med 2 mg/dag till måldosen. Försökspersoner som upplevde oacceptabla biverkningar kunde kvarstå på samma dos eller sänka dosen till den senaste tolererade dosen. I samtliga tre studier följdes titreringsfasen av en underhållsfas som varade i 13 veckor, under vilken patienterna kvarstod på en stabil dos av Fycompa.

De totala svarsfrekvenserna på 50 % var för placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % och 12 mg 35 %. En statistiskt signifikant effekt på reduktionen av 28 dagars anfallsfrekvens (baslinje till behandlingsfas) jämfört med placebogruppen sågs med Fycompa-behandling vid doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 och 306) samt 12 mg/dag (studie 304 och 305). De 50-procentiga svarsfrekvenserna i grupperna som fick 4 mg, 8 mg och 12 mg var 23,0 %, 31,5 % respektive 30,0 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika, medan de var 33,3 %, 46,5 % och 50,0 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Dessa studier visar att administrering av perampanel en gång dagligen i doser på 4 mg till 12 mg var signifikant mer effektiv än placebo som en tilläggsbehandling i denna population.

Data från placebokontrollerade studier visar att förbättringar av anfallskontroll observeras med en dos av Fycompa på 4 mg en gång dagligen och effekten ökar när dosen ökar till 8 mg/dag. Ingen effektfördel sågs vid dosen 12 mg jämfört med dosen på 8 mg i den totala populationen. Fördel vid en dos på 12 mg sågs hos vissa patienter som tolererade dosen på 8 mg och när det kliniska svaret på den dosen var otillräckligt. En kliniskt meningsfull minskning av anfallsfrekvensen jämfört med placebo uppnåddes så tidigt som under den andra veckan av doseringen när patienterna nådde en daglig dos på 4 mg.

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0–1,0 % av dem som fick placebo. Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Öppen förlängningsstudie
Nittiosju procent av patienterna som slutförde de randomiserade studierna i patienter med partiella anfall registrerades i den öppna förlängningsstudien (n=1 186). Patienter från den randomiserade studien övergick till perampanel under 16 veckor följt av en långvarig underhållsperiod (≥1 år). Den dagliga medeldosen var 10,05 mg.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Fycompa som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen Fycompa eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (Fycompa n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

Den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under underhållsperioden var signifikant högre i perampanelgruppen (58.0 %) än i placebogruppen (35.8 %), p=0,0059. Den 50-procentiga svarsfrekvensen var 22,2 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika och 69,4 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Antalet försökspersoner i perampanelgruppen som tog enzyminducerande antiepileptika var litet (n = 9). Den procentuella medianförändringen av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall per 28 dagar under titrerings- och underhållsperioderna (kombinerat) i förhållande till före randomisering var större med perampanel (−76,5 %) än med placebo (−38,4 %), p<0,0001. Under den tre månader långa underhållsperioden i de kliniska studierna blev 30,9 % (25/81) av de patienter som fick perampanel fria från primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall jämfört med 12,3 % (10/81) av dem som fick placebo.

Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall
Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.
Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

Öppen förlängningsfas
Av de 140 försökspersoner som fullföljt Studie 332 hade 114 försökspersoner (81,4 %) börjat i förlängningsfasen. Patienter från den randomiserade prövningen bytte till perampanel under 6 veckor som följdes av en lång underhållsperiod (≥1 år). Under förlängningsfasen fick 73,7 % av försökspersonerna en modal daglig perampaneldos som var högre än 4 till 8 mg/dag och 16,7 % fick en modal daglig dos som var högre än 8 till 12 mg/dag. En minskning av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall på minst 50 % sågs hos 65,9 % av försökspersonerna efter 1 års behandling under förlängningsfasen (i förhållande till deras utgångsfrekvens av anfall innan de fick perampanel). Dessa data överensstämde med dem för procentuell förändring av anfallsfrekvens och visade att den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall i stort sett var stabil över tid från omkring vecka 26 till slutet av år 2. Liknande resultat sågs när alla anfall respektive absensanfall vs. myokloniska anfall utvärderades över tid.

Omställning till monoterapi
Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (se avsnitt 4.2 för användning hos ungdomar).

De tre pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas 3-studierna omfattade 143 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

Studie 332 omfattade 22 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos perampanel har studerats hos friska vuxna försökspersoner (i åldrarna 18 till 79), vuxna och ungdomar med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, vuxna med Parkinsons sjukdom, vuxna med diabetisk neuropati, vuxna med multipel skleros och försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Absorption
Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Föda påverkar inte absorptionens omfattning, men minskar absorptionshastigheten. Vid administrering med föda reduceras den maximala plasmakoncentrationen och fördröjs med 2 timmar jämfört med dosering i ett fastande tillstånd.

Distribution
Data från *in vitro*-studier indikerar att perampanel är ca 95 % bunden till plasmaproteiner.

In vitro-studier visar att perampanel inte är ett substrat eller en signifikant hämmare av organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) 1B1 och 1B3, organiska anjontransportörer (OAT) 1, 2, 3 och 4, organiska katjontransportörer (OCT) 1, 2 och 3, eller efluxtransportörernas P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Metabolism
Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier av friska försökspersoner som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzymer och humana levermikrosomer.
Efter administrering av radioaktivt märkt perampanel observerades endast spår av perampanelmetaboliter i plasma.

Eliminering
Efter administrering av en dos radioaktivt märkt perampanel till åtta friska äldre försökspersoner återfanns 30 % av uppmätt utsöndrad mängd radioaktivitet i urinen och 70 % i feces. I urin och feces var utsöndrad radioaktivitet primärt sammansatt av en blandning av oxidativa och konjugerade metaboliter. I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från 19 fas 1-studier var den genomsnittliga $t_{1/2}$ av perampanel 105 timmar. Vid dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig $t_{1/2}$ 25 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet
Hos friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationerna av perampanel i direkt proportion till de administrerade doserna över intervallet 2 till 12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar sågs ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av perampanel.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel undersöktes efter en singeldos på 1 mg undersöktes hos 12 försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A resp. B) och jämfördes med 12 friska, demografiskt matchande försökspersoner. Det genomsnittliga clearance av obundet perampanel hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchande kontroller, och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchande kontroller. $t_{1/2}$ var längre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (306 timmar vs 125 timmar) och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (295 timmar vs 139 timmar) jämfört med matchade friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel har inte formellt undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Perampanel utsöndras nästan uteslutande av metabolismen följt av snabb utsöndring av metaboliter och endast spår av perampanelmetaboliter observeras i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som hade kreatininclearance från 39 till 160 ml/min och som fick perampanel upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkades inte perampanelclearance av kreatininclearance. I en populations-farmakokinetisk analys av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick Fycompa upp till 8 mg/dag i en placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

Kön
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar var perampanelclearance hos kvinnor (0,54 l/h) 18 % lägre än hos män (0,66 l/h).

Äldre (65 år och äldre)
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population
I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner

Enzymhämning av läkemedelsmetabolisering
I humana levermikrosomer hade perampanel (30 µmol/l) en svagt hämmande effekt på CYP2C8 och UGT1A9 bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna.

Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering
Jämfört med positiva kontroller (inklusive fenobarbital, rifampicin) kunde perampanel svagt inducera CYP2B6 (30 µmol/l) och CYP3A4/5 (≥3 µmol/l) bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna i odlade humana hepatocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men i toxikologiska studier hos djur vid exponeringar nära klinisk exponering och med möjlig klinisk relevans var:
I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

Överföring till bröstmjölk mättes hos råttor 10 dagar postpartum. Nivåerna nådde sitt maximum efter en timme och var 3,65 gånger nivåerna i plasma.

I en pre- och postnatal toxikologisk utvecklingsstudie hos råttor observerades onormal förlossning och laktation vid maternellt toxiska doser, och antalet dödsfödslar ökade hos avkomman. Avkommans beteendeutveckling och reproduktiva utveckling påverkades inte, men några parametrar av fysisk utveckling visade vissa förseningar, vilka troligtvis är sekundära till de farmakologiskt orsakade CNS-effekterna av perampanel. Överföring via placenta var relativt låg; 0,09 % eller mindre av administrerad dos observerades i fostret.

Icke-kliniska data visar att perampanel inte är genotoxiskt och inte har någon karcinogen potential. Administrering av maximalt tolererade doser till råttor och apor resulterade i farmakologiskt orsakade CNS-symtom och minskad kroppsvikt vid studiens slut. Det fanns inga förändringar som direkt kunde tillskrivas perampanel i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering
Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsåtgärder.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Förpackningar om 7, 28, 84 och 98

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien
tfn: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-post: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/07/2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 6 mg tablett innehåller 151,0 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Rosa, rund, bikonvex tablett, märkt med E294 på ena sidan och ”6” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med epilepsi.

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med idiopatisk generaliserad epilepsi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar
Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.
Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Partiella anfall
Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag, vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Vid utsättning av Fycompa ska dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.4).

En missad dos: Då perampanel har en lång halveringstid bör patienten vänta och ta nästa dos som vanligt.

Om patienten missar mer än 1 dos under en sammanhängande period på mindre än 5 halveringstider (tre veckor för patienter som inte tar antiepileptika (anti-epileptic drugs, AED) som inducerar metabolismen av perampanel, en vecka för patienter som tar AED som inducerar metabolism av perampanel (se avsnitt 4.5) bör man överväga att påbörja behandlingen igen från den senaste dosnivån.

Om en patient har avbrutit perampanel-behandlingen under en sammanhängande period på mer än fem halveringstider rekommenderas att anvisningarna för den initiala dosen följs, enligt ovan.

Äldre (65 år och äldre)
Kliniska studier av Fycompa hos patienter med epilepsi omfattade inte ett tillräckligt stort antal försökspersoner över 65 år för att fastställa om deras respons skiljer sig från yngre försökspersoners. Analys av säkerhetsinformation hos 905 äldre försökspersoner som behandlades med perampanel (i dubbelblinda studier utförda på andra indikationer än epilepsi) visade inga åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen**.** I kombination med avsaknaden av åldersrelaterade skillnader vid exponering av perampanel indikerar resultaten att dosjustering hos äldre patienter inte är nödvändig. Perampanel ska användas med försiktighet till äldre med tanke på potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.
Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.
Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för perampanel för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Fycompa ska tas oralt som singeldos vid sänggående. Den kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Den ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra. För att säkerställa att patienten får hela dosen ska tabletterna sväljas hela utan att tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar
Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.
Därför ska patienter övervakas avseende tecken på självmordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar och självmordsbeteende uppstår.

Centrala och perifera nervsystemet
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

P-piller
Vid doser på 12 mg/dag kan Fycompa minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel vid användning av Fycompa (se avsnitt 4.5) i dessa fall.

Behandlingens slut
Det rekommenderas att utsättning sker gradvis för att minimera risken för utsättningsanfall (se avsnitt 4.2). På grund av läkemedlets långa halveringstid och efterföljande långsamma koncentrationsminskning i plasma kan emellertid perampanel sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

Fall
Det förefaller finnas en ökad risk för fall, särskilt för äldre. Den underliggande orsaken är oklar.

Aggression
Aggressivt och fientligt beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med perampanel. Hos patienter som behandlades med perampanel i kliniska prövningar rapporterades aggression, ilska och irritabilitet mer frekvent vid högre doser. De flesta av de rapporterade händelserna var antingen milda eller måttliga och återgick antingen spontant eller vid dosjustering. Tankar på att skada andra, fysiska överfall eller hotfullt beteende observerades emellertid hos vissa patienter (< 1 % i kliniska studer av perampanel). Patienter och vårdare bör informeras om att omedelbart meddela hälso- och sjukvårdspersonal om betydande förändringar av humöret eller av beteendemönstret observeras. Dosen ska minskas om sådana symtom uppkommer och behandlingen ska avbrytas omedelbart om symtomen är svåra.

Missbrukspotential
Försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med ett tidigare drogmissbruk och patienten ska övervakas avseende symtom på missbruk av perampanel.

Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika
Svarsfrekvenserna efter tillägg av perampanel vid fasta doser var lägre när patienter samtidigt behandlades med CYP3A-enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) jämfört med svarsfrekvenserna för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika. Patienters svar ska övervakas när de byter från samtidiga icke-inducerande antiepileptika till enzyminducerande läkemedel och vice versa. Beroende på det enskilda kliniska svaret och toleransen kan dosen ökas eller minskas med 2 mg i taget (se avsnitt 4.2).

Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel
Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

Fycompa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fycompa anses inte vara en stark inducerare eller hämmare av cytokrom P450 eller UGT-enzymer (se avsnitt 5.2).

P-piller
Hos friska kvinnor som fick 12 mg (men inte 4 eller 8 mg/dag) i 21 dagar tillsammans med ett kombinerat p-piller har Fycompa visats minska levonorgestrelexponeringen (genomsnittliga C_{max}- och AUC-värden minskade vart och ett med 40 %). AUC för etinylestradiol påverkades inte av Fycompa 12 mg medan C_{max} minskade med 18 %. Därför bör en potentiellt minskad effekt av progesteroninnehållande p-piller beaktas för kvinnor som behöver Fycompa 12 mg/dag och en ytterligare pålitlig preventivmetod (spiral, kondom) bör användas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika
Eventuella interaktioner mellan Fycompa (upp till 12 mg en gång om dagen) och andra antiepileptika (AED) bedömdes i kliniska studier och utvärderades i den populationsfarmakokinetiska analysen av fyra poolade fas 3-studier omfattande patienter med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Effekten av interaktionerna på genomsnittlig steady state-koncentration sammanfattas i tabellen nedan.

Samtidigt administrerade AED	**Påverkan av AED på Fycompa-koncentrationen**	**Påverkan av Fycompa på AED-koncentrationen**
Karbamazepin	2,75-faldig minskning	<10 % minskning
Klobazam	Ingen påverkan	<10 % minskning
Klonazepam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	<10 % minskning
Levetiracetam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Oxkarbazepin	1,9-faldig minskning	35 % ökning [1)]
Fenobarbital	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenytoin	1,7-faldig minskning	Ingen påverkan
Topiramat	19 % minskning	Ingen påverkan
Valproinsyra	Ingen påverkan	<10 % minskning
Zonisamid	Ingen påverkan	Ingen påverkan

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel.

Karbamazepin, en känd potent enzyminducerare, minskade perampanelnivåerna med två tredjedelar i en studie utförd på friska försökspersoner.

Ett liknande resultat sågs i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska studier. Totalt clearance av Fycompa ökade vid samtidig administrering av karbamazepin (2,75-faldigt), fenytoin (1,7-faldigt) och oxkarbazepin (1,9-faldigt), vilka är välkända inducerare av metabolismenzymer (se avsnitt 5.2). Denna effekt bör tas i beaktande och hanteras när dessa antiepileptiska medel läggs till eller tas bort från en patients behandlingsregim.

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick Fycompa upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkade inte Fycompa clearance av klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, topiramat, zonisamid, karbamazepin, klobazam, lamotrigin och valproinsyra på ett kliniskt relevant sätt vid den högsta dosen perampanel som utvärderades (12 mg/dag).

I den populationsfarmakokinetiska analysen i patienter med epilepsi minskade perampanel clearance för oxkarbazepin med 26 %. Oxkarbazepin metaboliseras snabbt av reduktasenzym i cytosol till den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin. Effekten av perampanel på monohydroxykarbazepin-koncentrationer är inte känd.

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

Effekt av perampanel på CYP3A-substrat
Hos friska försökspersoner minskade Fycompa (6 mg en gång per dag i 20 dagar) AUC för midazolam med 13 %. En större minskning av exponeringen av midazolam (eller andra känsliga CYP3A-substrat) vid högre doser av Fycompa kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik
Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna. Risk för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av starka cytokrom P450-inducerare kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanels farmakokinetik
Hos friska försökspersoner ökade CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC för perampanel med 20 % och förlängde halveringstiden för perampanel med 15 % (67,8 timmar mot 58,4 timmar). Större effekter kan inte uteslutas när perampanel kombineras med en CYP3A-hämmare med längre halveringstid än ketokonazol eller när hämmaren ges under en längre tid.

Levodopa. Hos friska försökspersoner hade Fycompa (4 mg en gång per dag i 19 dagar) ingen effekt på C_{max} eller AUC för levodopa.

Alkohol
Effekterna av perampanel beträffande vakenhet och vaksamhet, såsom påverkan på körförmågan, var additiva eller synergistiska till alkoholens egna effekter i en farmakodynamisk interaktionsstudie hos friska försökspersoner. Flera doseringar av perampanel 12 mg/dag ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet bedömt med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala (se avsnitt 5.1). Dessa effekter kan också observeras när Fycompa används i kombination med andra centralnervöst dämpande preparat.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor
Fycompa rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte samtidigt använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

Graviditet
Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av perampanel hos gravida kvinnor. Studier på djur indikerade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Fycompa rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Studier på lakterande råttor har visat utsöndring av perampanel och/eller dess metaboliter i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). Det är inte känt om perampanel överförs till bröstmjölk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fycompa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
I fertilitetsstudien hos råtta observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid höga doser (30 mg/kg) hos honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Det förekom ingen påverkan på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av perampanel på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fycompa har måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner.
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
I alla kontrollerade och okontrollerade studier hos patienter med partiella anfall har 1 639 försökspersoner fått perampanel varav 1 147 har behandlats i 6 månader och 703 i över 12 månader.

I den kontrollerade och okontrollerade studien på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall har 114 försökspersoner fått perampanel varav 68 har behandlats i 6 månader och 36 i över 12 månader.

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:
I de kontrollerade kliniska fas 3-prövningarna på partiella anfall var frekvensen behandlingsavbrott som en följd av biverkningar 1,7 %, 4,2 % och 13,7 % hos patienter som randomiserats att få perampanel vid rekommenderade doser på 4 mg, 8 mg respektive 12 mg/dag, och 1,4 % hos patienter som randomiserats att få placebo. De vanligaste biverkningarna (≥1 % i hela perampanelgruppen och fler än i placebogruppen) som ledde till behandlingsavbrott var yrsel och somnolens.

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till

att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott (≥2 % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

Lista över biverkningar i tabellform
I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens**.** Den initiala genomgången utfördes genom att beakta alla biverkningar som uppstått under behandlingen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) i de dubbelblinda fas 3-epilepsistudierna som uppstod hos ≥2 % av patienterna i den totala Fycompa-gruppen. Följande togs också i beaktande: incidensen högre än med placebo; svårighetsgrad, allvarlighetsgrad och andel behandlingsavbrott på grund av händelserna; analys av exponering och dosrespons; samt konsistens med Fycompas farmakologi. TEAEs som förekom mindre frekvent och som uppfyllde samma kriterier som mer frekvent förekommande TEAEs utvärderades också. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000).

Dosen på 2 mg/dag omfattades inte i denna bedömning eftersom den inte anses vara en effektiv dos och eftersom antalet biverkningar i denna dosgrupp generellt var jämförbara med, eller lägre än, de i placebogruppen.

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit	
Psykiska störningar		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Självmordstankar Självmordsförsök
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbning Irritabilitet	
Ögon		Diplopi Dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo	
Magtarmkanalen		Illamående	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom		Gångstörning Trötthet	
Undersökningar		Viktökning	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	

Pediatrisk population
Baserat på databasen över kliniska prövningar hos 196 ungdomar som exponerats för perampanel i dubbelblinda studier för partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, var den totala säkerhetsprofilen hos ungdomar liknande den för vuxna, förutom gällande aggression, som observerades mer frekvent hos ungdomar än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av perampanel hos människor. I en rapport om en avsiktlig överdos som kunde ha resulterat i en dos upp till 264 mg upplevde patienten förändrad mental status, oro och aggressivt beteende och återhämtade sig utan följdtillstånd. Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel. Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan effekterna som orsakats av perampanel vara långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX22

Verkningsmekanism
Perampanel är den första i klassen selektiva, icke-kompetitiva antagonist till jonotropa α-amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyra (AMPA) glutamatreceptorer på postsynaptiska neuroner. Glutamat är den primära stimulerande neurotransmittorn i det centrala nervsystemet och är inblandad i ett antal neurologiska störningar orsakade av hyperexcitation av nervsystemet. Aktivering av AMPA-receptorer av glutamat tros vara orsaken till de flesta snabba excitatoriska synaptiska transmissionerna i hjärnan. I *in vitro*-studier konkurrerade inte perampanel med AMPA vid bindning till AMPA-receptorn, utan bindningen av perampanel blev utträngd av icke-kompetitiva AMPA-receptorantagonister, vilket indikerar att perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hämmade perampanel AMPA-inducerad (men inte NMDA-inducerad) ökning av intracellulärt kalcium. *In vivo* förlängde perampanel signifikant anfallsfördröjningen i en AMPA-inducerad anfallsmodell.

Den precisa mekanismen för hur perampanel använder sin antiepileptiska effekt hos människor återstår att klargöras.

Farmakodynamisk effekt
En farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys utfördes baserat på de poolade data från de tre effekt-studierna för partiella anfall. Dessutom utfördes en farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys av en effektstudie på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. I båda analyserna är perampanelexponering korrelerad med minskad anfallsfrekvens.

Psykomotorisk funktion. Enskilda och flera doser på 8 mg och 12 mg försämrade den psykomotoriska funktionen hos friska frivilliga på ett dosrelaterat sätt. Effekterna av perampanel vid komplexa uppgifter, t.ex. körförmågan, hade additiv eller synergistisk effekt med alkoholens försämrade effekter. Psykomotoriska funktioner återgick till basline inom två veckor efter utsättandet av perampanel.

Kognitiv funktion. I en studie utförd på friska frivilliga för att bedöma effekterna av perampanel på vakenhet och minne med en standarduppsättning av undersökningar, hittades inga effekter av perampanel efter enskilda eller flera doser av perampanel på upp till 12 mg/dag.

Vakenhet och sinnesstämning. Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska försökspersoner som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

Hjärtelektrofysiologi. Perampanel förlängde inte QTc-intervallet vid administrering i dagliga doser på upp till 12 mg/dag, och hade inte någon dosrelaterad eller kliniskt viktig effekt på QRS-duration.

Klinisk effekt och säkerhet

Partiella anfall
Effekten av Fycompa som tilläggsbehandling hos patienter med partiella anfall fastställdes i tre 19-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier hos vuxna och ungdomar. Försökspersonerna hade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och var inte tillräckligt kontrollerade med ett till tre samtidiga AED. Under en 6 veckor lång baslinjeperiod skulle försökspersonerna ha fler än fem anfall och de anfallsfria perioderna fick inte överstiga 25 dagar. I de tre studierna hade försökspersonerna i genomsnitt haft epilepsi omkring 21,06 år. Mellan 85,3 % och 89,1 % av patienterna tog två till tre samtidiga AED med eller utan samtidig vagusnervstimulering.

Två studier (studie 304 och 305) jämförde doserna av Fycompa 8 och 12 mg/dag med placebo och den tredje studien (studie 306) jämförde doserna av Fycompa 2, 4 och 8 mg/dag med placebo. I alla tre studierna randomiserades och titrerades försökspersonerna till den randomiserade dosen efter en baslinjefas på 6 veckor för att fastställa anfallsfrekvensen från basline före randomiseringen. Under titreringsfasen i alla tre studierna startades behandlingen med 2 mg/dag och ökades veckovis med 2 mg/dag till måldosen. Försökspersoner som upplevde oacceptabla biverkningar kunde kvarstå på samma dos eller sänka dosen till den senaste tolererade dosen. I samtliga tre studier följdes titreringsfasen av en underhållsfas som varade i 13 veckor, under vilken patienterna kvarstod på en stabil dos av Fycompa.

De totala svarsfrekvenserna på 50 % var för placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % och 12 mg 35 %. En statistiskt signifikant effekt på reduktionen av 28 dagars anfallsfrekvens (baslinje till behandlingsfas) jämfört med placebogruppen sågs med Fycompa-behandling vid doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 och 306) samt 12 mg/dag (studie 304 och 305). De 50-procentiga svarsfrekvenserna i grupperna som fick 4 mg, 8 mg och 12 mg var 23,0 %, 31,5 % respektive 30,0 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika, medan de var 33,3 %, 46,5 % och 50,0 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Dessa studier visar att administrering av perampanel en gång dagligen i doser på 4 mg till 12 mg var signifikant mer effektiv än placebo som en tilläggsbehandling i denna population.

Data från placebokontrollerade studier visar att förbättringar av anfallskontroll observeras med en dos av Fycompa på 4 mg en gång dagligen och effekten ökar när dosen ökar till 8 mg/dag. Ingen effektfördel sågs vid dosen 12 mg jämfört med dosen på 8 mg i den totala populationen. Fördel vid en dos på 12 mg sågs hos vissa patienter som tolererade dosen på 8 mg och när det kliniska svaret på den dosen var otillräckligt. En kliniskt meningsfull minskning av anfallsfrekvensen jämfört med placebo uppnåddes så tidigt som under den andra veckan av doseringen när patienterna nådde en daglig dos på 4 mg.

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0–1,0 % av dem som fick placebo. Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Öppen förlängningsstudie
Nittiosju procent av patienterna som slutförde de randomiserade studierna i patienter med partiella anfall registrerades i den öppna förlängningsstudien (n=1 186). Patienter från den randomiserade studien övergick till perampanel under 16 veckor följt av en långvarig underhållsperiod (≥1 år). Den dagliga medeldosen var 10,05 mg.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Fycompa som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen Fycompa eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (Fycompa n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

Den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under underhållsperioden var signifikant högre i perampanelgruppen (58,0 %) än i placebogruppen (35,8 %), p=0,0059. Den 50-procentiga svarsfrekvensen var 22,2 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika och 69,4 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Antalet försökspersoner i perampanelgruppen som tog enzyminducerande antiepileptika var litet (n = 9). Den procentuella medianförändringen av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall per 28 dagar under titrerings- och underhållsperioderna (kombinerat) i förhållande till före randomisering var större med perampanel (−76,5 %) än med placebo (−38,4 %), p<0,0001. Under den tre månader långa underhållsperioden i de kliniska studierna blev 30,9 % (25/81) av de patienter som fick perampanel fria från primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall jämfört med 12,3 % (10/81) av dem som fick placebo.

Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall
Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.
Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

Öppen förlängningsfas
Av de 140 försökspersoner som fullföljt Studie 332 hade 114 försökspersoner (81,4 %) börjat i förlängningsfasen. Patienter från den randomiserade prövningen bytte till perampanel under 6 veckor som följdes av en lång underhållsperiod (≥1 år). Under förlängningsfasen fick 73,7 % av försökspersonerna en modal daglig perampaneldos som var högre än 4 till 8 mg/dag och 16,7 % fick en modal daglig dos som var högre än 8 till 12 mg/dag. En minskning av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall på minst 50 % sågs hos 65,9 % av försökspersonerna efter 1 års behandling under förlängningsfasen (i förhållande till deras utgångsfrekvens av anfall innan de fick perampanel). Dessa data överensstämde med dem för procentuell förändring av anfallsfrekvens och visade att den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall i stort sett var stabil över tid från omkring vecka 26 till slutet av år 2. Liknande resultat sågs när alla anfall respektive absensanfall vs. myokloniska anfall utvärderades över tid.

Omställning till monoterapi
Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (se avsnitt 4.2 för användning hos ungdomar).

De tre pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas 3-studierna omfattade 143 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

Studie 332 omfattade 22 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos perampanel har studerats hos friska vuxna försökspersoner (i åldrarna 18 till 79), vuxna och ungdomar med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, vuxna med Parkinsons sjukdom, vuxna med diabetisk neuropati, vuxna med multipel skleros och försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Absorption
Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Föda påverkar inte absorptionens omfattning, men minskar absorptionshastigheten. Vid administrering med föda reduceras den maximala plasmakoncentrationen och fördröjs med 2 timmar jämfört med dosering i ett fastande tillstånd.

Distribution
Data från *in vitro*-studier indikerar att perampanel är ca 95 % bunden till plasmaproteiner.

In vitro-studier visar att perampanel inte är ett substrat eller en signifikant hämmare av organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) 1B1 och 1B3, organiska anjontransportörer (OAT) 1, 2, 3 och 4, organiska katjontransportörer (OCT) 1, 2 och 3, eller efluxtransportörernas P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Metabolism
Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier av friska försökspersoner som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzymer och humana levermikrosomer.

Efter administrering av radioaktivt märkt perampanel observerades endast spår av perampanelmetaboliter i plasma.

Eliminering
Efter administrering av en dos radioaktivt märkt perampanel till åtta friska äldre försökspersoner återfanns 30 % av uppmätt utsöndrad mängd radioaktivitet i urinen och 70 % i feces. I urin och feces var utsöndrad radioaktivitet primärt sammansatt av en blandning av oxidativa och konjugerade metaboliter. I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från 19 fas 1-studier var den genomsnittliga $t_{1/2}$ av perampanel 105 timmar. Vid dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig $t_{1/2}$ 25 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet
Hos friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationerna av perampanel i direkt proportion till de administrerade doserna över intervallet 2 till 12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar sågs ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av perampanel.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel undersöktes efter en singeldos på 1 mg undersöktes hos 12 försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A resp. B) och jämfördes med 12 friska, demografiskt matchande försökspersoner. Det genomsnittliga clearance av obundet perampanel hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchande kontroller, och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchande kontroller. $t_{1/2}$ var längre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (306 timmar vs 125 timmar) och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (295 timmar vs 139 timmar) jämfört med matchade friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel har inte formellt undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Perampanel utsöndras nästan uteslutande av metabolismen följt av snabb utsöndring av metaboliter och endast spår av perampanelmetaboliter observeras i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som hade kreatininclearance från 39 till 160 ml/min och som fick perampanel upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkades inte perampanelclearance av kreatininclearance. I en populations-farmakokinetisk analys av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick Fycompa upp till 8 mg/dag i en placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

Kön
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar var perampanelclearance hos kvinnor (0,54 l/h) 18 % lägre än hos män (0,66 l/h).

Äldre (65 år och äldre)
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population
I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner

Enzymhämning av läkemedelsmetabolisering
I humana levermikrosomer hade perampanel (30 µmol/l) en svagt hämmande effekt på CYP2C8 och UGT1A9 bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna.

Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering
Jämfört med positiva kontroller (inklusive fenobarbital, rifampicin) kunde perampanel svagt inducera CYP2B6 (30 µmol/l) och CYP3A4/5 (≥3 µmol/l) bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna i odlade humana hepatocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men i toxikologiska studier hos djur vid exponeringar nära klinisk exponering och med möjlig klinisk relevans var:
I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

Överföring till bröstmjölk mättes hos råttor 10 dagar postpartum. Nivåerna nådde sitt maximum efter en timme och var 3,65 gånger nivåerna i plasma.

I en pre- och postnatal toxikologisk utvecklingsstudie hos råttor observerades onormal förlossning och laktation vid maternellt toxiska doser, och antalet dödsfödslar ökade hos avkomman. Avkommans beteendeutveckling och reproduktiva utveckling påverkades inte, men några parametrar av fysisk utveckling visade vissa förseningar, vilka troligtvis är sekundära till de farmakologiskt orsakade CNS-effekterna av perampanel. Överföring via placenta var relativt låg; 0,09 % eller mindre av administrerad dos observerades i fostret.

Icke-kliniska data visar att perampanel inte är genotoxiskt och inte har någon karcinogen potential. Administrering av maximalt tolererade doser till råttor och apor resulterade i farmakologiskt orsakade CNS-symtom och minskad kroppsvikt vid studiens slut. Det fanns inga förändringar som direkt kunde tillskrivas perampanel i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa
Povidon K-29/32
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering
Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsåtgärder.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Förpackningar om 7, 28, 84 och 98

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien
tfn: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-post: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/07/2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 8 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 8 mg tablett innehåller 149,0 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Lila, rund, bikonvex tablett, märkt med E295 på ena sidan och ”8” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med epilepsi.

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med idiopatisk generaliserad epilepsi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar
Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.
Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Partiella anfall
Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag, vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Vid utsättning av Fycompa ska dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.4).

En missad dos: Då perampanel har en lång halveringstid bör patienten vänta och ta nästa dos som vanligt.

Om patienten missar mer än 1 dos under en sammanhängande period på mindre än 5 halveringstider (tre veckor för patienter som inte tar antiepileptika (anti-epileptic drugs, AED) som inducerar metabolismen av perampanel, en vecka för patienter som tar AED som inducerar metabolism av perampanel (se avsnitt 4.5) bör man överväga att påbörja behandlingen igen från den senaste dosnivån.

Om en patient har avbrutit perampanel-behandlingen under en sammanhängande period på mer än fem halveringstider rekommenderas att anvisningarna för den initiala dosen följs, enligt ovan.

Äldre (65 år och äldre)
Kliniska studier av Fycompa hos patienter med epilepsi omfattade inte ett tillräckligt stort antal försökspersoner över 65 år för att fastställa om deras respons skiljer sig från yngre försökspersoners. Analys av säkerhetsinformation hos 905 äldre försökspersoner som behandlades med perampanel (i dubbelblinda studier utförda på andra indikationer än epilepsi) visade inga åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen**.** I kombination med avsaknaden av åldersrelaterade skillnader vid exponering av perampanel indikerar resultaten att dosjustering hos äldre patienter inte är nödvändig. Perampanel ska användas med försiktighet till äldre med tanke på potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.
Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.
Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för perampanel för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Fycompa ska tas oralt som singeldos vid sänggående. Den kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Den ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra. För att säkerställa att patienten får hela dosen ska tabletterna sväljas hela utan att tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar
Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.
Därför ska patienter övervakas avseende tecken på självmordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar och självmordsbeteende uppstår.

Centrala och perifera nervsystemet
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

P-piller
Vid doser på 12 mg/dag kan Fycompa minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel vid användning av Fycompa (se avsnitt 4.5) i dessa fall.

Behandlingens slut
Det rekommenderas att utsättning sker gradvis för att minimera risken för utsättningsanfall (se avsnitt 4.2). På grund av läkemedlets långa halveringstid och efterföljande långsamma koncentrationsminskning i plasma kan emellertid perampanel sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

Fall
Det förefaller finnas en ökad risk för fall, särskilt för äldre. Den underliggande orsaken är oklar.

Aggression
Aggressivt och fientligt beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med perampanel. Hos patienter som behandlades med perampanel i kliniska prövningar rapporterades aggression, ilska och irritabilitet mer frekvent vid högre doser. De flesta av de rapporterade händelserna var antingen milda eller måttliga och återgick antingen spontant eller vid dosjustering. Tankar på att skada andra, fysiska överfall eller hotfullt beteende observerades emellertid hos vissa patienter (< 1 % i kliniska studer av perampanel). Patienter och vårdare bör informeras om att omedelbart meddela hälso- och sjukvårdspersonal om betydande förändringar av humöret eller av beteendemönstret observeras. Dosen ska minskas om sådana symtom uppkommer och behandlingen ska avbrytas omedelbart om symtomen är svåra.

Missbrukspotential
Försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med ett tidigare drogmissbruk och patienten ska övervakas avseende symtom på missbruk av perampanel.

Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika
Svarsfrekvenserna efter tillägg av perampanel vid fasta doser var lägre när patienter samtidigt behandlades med CYP3A-enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) jämfört med svarsfrekvenserna för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika. Patienters svar ska övervakas när de byter från samtidiga icke-inducerande antiepileptika till enzyminducerande läkemedel och vice versa. Beroende på det enskilda kliniska svaret och toleransen kan dosen ökas eller minskas med 2 mg i taget (se avsnitt 4.2).

Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel
Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

Fycompa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fycompa anses inte vara en stark inducerare eller hämmare av cytokrom P450 eller UGT-enzymer (se avsnitt 5.2).

P-piller
Hos friska kvinnor som fick 12 mg (men inte 4 eller 8 mg/dag) i 21 dagar tillsammans med ett kombinerat p-piller har Fycompa visats minska levonorgestrelexponeringen (genomsnittliga C_{max}- och AUC-värden minskade vart och ett med 40 %). AUC för etinylestradiol påverkades inte av Fycompa 12 mg medan C_{max} minskade med 18 %. Därför bör en potentiellt minskad effekt av progesteroninnehållande p-piller beaktas för kvinnor som behöver Fycompa 12 mg/dag och en ytterligare pålitlig preventivmetod (spiral, kondom) bör användas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika
Eventuella interaktioner mellan Fycompa (upp till 12 mg en gång om dagen) och andra antiepileptika (AED) bedömdes i kliniska studier och utvärderades i den populationsfarmakokinetiska analysen av fyra poolade fas 3-studier omfattande patienter med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Effekten av interaktionerna på genomsnittlig steady state-koncentration sammanfattas i tabellen nedan.

Samtidigt administrerade AED	**Påverkan av AED på Fycompa-koncentrationen**	**Påverkan av Fycompa på AED-koncentrationen**
Karbamazepin	2,75-faldig minskning	<10 % minskning
Klobazam	Ingen påverkan	<10 % minskning
Klonazepam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	<10 % minskning
Levetiracetam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Oxkarbazepin	1,9-faldig minskning	35 % ökning [1)]
Fenobarbital	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenytoin	1,7-faldig minskning	Ingen påverkan
Topiramat	19 % minskning	Ingen påverkan
Valproinsyra	Ingen påverkan	<10 % minskning
Zonisamid	Ingen påverkan	Ingen påverkan

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel.

Karbamazepin, en känd potent enzyminducerare, minskade perampanelnivåerna med två tredjedelar i en studie utförd på friska försökspersoner.

Ett liknande resultat sågs i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska studier. Totalt clearance av Fycompa ökade vid samtidig administrering av karbamazepin (2,75-faldigt), fenytoin (1,7-faldigt) och oxkarbazepin (1,9-faldigt), vilka är välkända inducerare av metabolismenzymer (se avsnitt 5.2). Denna effekt bör tas i beaktande och hanteras när dessa antiepileptiska medel läggs till eller tas bort från en patients behandlingsregim.

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick Fycompa upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkade inte Fycompa clearance av klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, topiramat, zonisamid, karbamazepin, klobazam, lamotrigin och valproinsyra på ett kliniskt relevant sätt vid den högsta dosen perampanel som utvärderades (12 mg/dag).

I den populationsfarmakokinetiska analysen i patienter med epilepsi minskade perampanel clearance för oxkarbazepin med 26 %. Oxkarbazepin metaboliseras snabbt av reduktasenzym i cytosol till den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin. Effekten av perampanel på monohydroxykarbazepin-koncentrationer är inte känd.

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

Effekt av perampanel på CYP3A-substrat
Hos friska försökspersoner minskade Fycompa (6 mg en gång per dag i 20 dagar) AUC för midazolam med 13 %. En större minskning av exponeringen av midazolam (eller andra känsliga CYP3A-substrat) vid högre doser av Fycompa kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik
Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna. Risk för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av starka cytokrom P450-inducerare kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanels farmakokinetik
Hos friska försökspersoner ökade CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC för perampanel med 20 % och förlängde halveringstiden för perampanel med 15 % (67,8 timmar mot 58,4 timmar). Större effekter kan inte uteslutas när perampanel kombineras med en CYP3A-hämmare med längre halveringstid än ketokonazol eller när hämmaren ges under en längre tid.

Levodopa. Hos friska försökspersoner hade Fycompa (4 mg en gång per dag i 19 dagar) ingen effekt på C_{max} eller AUC för levodopa.

Alkohol
Effekterna av perampanel beträffande vakenhet och vaksamhet, såsom påverkan på körförmågan, var additiva eller synergistiska till alkoholens egna effekter i en farmakodynamisk interaktionsstudie hos friska försökspersoner. Flera doseringar av perampanel 12 mg/dag ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet bedömt med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala (se avsnitt 5.1). Dessa effekter kan också observeras när Fycompa används i kombination med andra centralnervöst dämpande preparat.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor
Fycompa rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte samtidigt använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

Graviditet
Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av perampanel hos gravida kvinnor. Studier på djur indikerade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Fycompa rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Studier på lakterande råttor har visat utsöndring av perampanel och/eller dess metaboliter i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). Det är inte känt om perampanel överförs till bröstmjölk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fycompa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
I fertilitetsstudien hos råtta observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid höga doser (30 mg/kg) hos honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Det förekom ingen påverkan på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av perampanel på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fycompa har måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner.
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
I alla kontrollerade och okontrollerade studier hos patienter med partiella anfall har 1 639 försökspersoner fått perampanel varav 1 147 har behandlats i 6 månader och 703 i över 12 månader.

I den kontrollerade och okontrollerade studien på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall har 114 försökspersoner fått perampanel varav 68 har behandlats i 6 månader och 36 i över 12 månader.

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:
I de kontrollerade kliniska fas 3-prövningarna på partiella anfall var frekvensen behandlingsavbrott som en följd av biverkningar 1,7 %, 4,2 % och 13,7 % hos patienter som randomiserats att få perampanel vid rekommenderade doser på 4 mg, 8 mg respektive 12 mg/dag, och 1,4 % hos patienter som randomiserats att få placebo. De vanligaste biverkningarna (≥1 % i hela perampanelgruppen och fler än i placebogruppen) som ledde till behandlingsavbrott var yrsel och somnolens.

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till

att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott (≥2 % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

Lista över biverkningar i tabellform
I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens**.** Den initiala genomgången utfördes genom att beakta alla biverkningar som uppstått under behandlingen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) i de dubbelblinda fas 3-epilepsistudierna som uppstod hos ≥2 % av patienterna i den totala Fycompa-gruppen. Följande togs också i beaktande: incidensen högre än med placebo; svårighetsgrad, allvarlighetsgrad och andel behandlingsavbrott på grund av händelserna; analys av exponering och dosrespons; samt konsistens med Fycompas farmakologi. TEAEs som förekom mindre frekvent och som uppfyllde samma kriterier som mer frekvent förekommande TEAEs utvärderades också. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000).

Dosen på 2 mg/dag omfattades inte i denna bedömning eftersom den inte anses vara en effektiv dos och eftersom antalet biverkningar i denna dosgrupp generellt var jämförbara med, eller lägre än, de i placebogruppen.

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit	
Psykiska störningar		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Självmordstankar Självmordsförsök
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbning Irritabilitet	
Ögon		Diplopi Dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo	
Magtarmkanalen		Illamående	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom		Gångstörning Trötthet	
Undersökningar		Viktökning	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	

Pediatrisk population
Baserat på databasen över kliniska prövningar hos 196 ungdomar som exponerats för perampanel i dubbelblinda studier för partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, var den totala säkerhetsprofilen hos ungdomar liknande den för vuxna, förutom gällande aggression, som observerades mer frekvent hos ungdomar än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av perampanel hos människor. I en rapport om en avsiktlig överdos som kunde ha resulterat i en dos upp till 264 mg upplevde patienten förändrad mental status, oro och aggressivt beteende och återhämtade sig utan följdtillstånd. Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel. Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan effekterna som orsakats av perampanel vara långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX22

Verkningsmekanism
Perampanel är den första i klassen selektiva, icke-kompetitiva antagonist till jonotropa α-amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyra (AMPA) glutamatreceptorer på postsynaptiska neuroner. Glutamat är den primära stimulerande neurotransmittorn i det centrala nervsystemet och är inblandad i ett antal neurologiska störningar orsakade av hyperexcitation av nervsystemet. Aktivering av AMPA-receptorer av glutamat tros vara orsaken till de flesta snabba excitatoriska synaptiska transmissionerna i hjärnan. I *in vitro*-studier konkurrerade inte perampanel med AMPA vid bindning till AMPA-receptorn, utan bindningen av perampanel blev utträngd av icke-kompetitiva AMPA-receptorantagonister, vilket indikerar att perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hämmade perampanel AMPA-inducerad (men inte NMDA-inducerad) ökning av intracellulärt kalcium. *In vivo* förlängde perampanel signifikant anfallsfördröjningen i en AMPA-inducerad anfallsmodell.

Den precisa mekanismen för hur perampanel använder sin antiepileptiska effekt hos människor återstår att klargöras.

Farmakodynamisk effekt
En farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys utfördes baserat på de poolade data från de tre effekt-studierna för partiella anfall. Dessutom utfördes en farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys av en effektstudie på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. I båda analyserna är perampanelexponering korrelerad med minskad anfallsfrekvens.

Psykomotorisk funktion. Enskilda och flera doser på 8 mg och 12 mg försämrade den psykomotoriska funktionen hos friska frivilliga på ett dosrelaterat sätt. Effekterna av perampanel vid komplexa uppgifter, t.ex. körförmågan, hade additiv eller synergistisk effekt med alkoholens försämrade effekter. Psykomotoriska funktioner återgick till basline inom två veckor efter utsättandet av perampanel.

Kognitiv funktion. I en studie utförd på friska frivilliga för att bedöma effekterna av perampanel på vakenhet och minne med en standarduppsättning av undersökningar, hittades inga effekter av perampanel efter enskilda eller flera doser av perampanel på upp till 12 mg/dag.

Vakenhet och sinnesstämning. Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska försökspersoner som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

Hjärtelektrofysiologi. Perampanel förlängde inte QTc-intervallet vid administrering i dagliga doser på upp till 12 mg/dag, och hade inte någon dosrelaterad eller kliniskt viktig effekt på QRS-duration.

Klinisk effekt och säkerhet

Partiella anfall
Effekten av Fycompa som tilläggsbehandling hos patienter med partiella anfall fastställdes i tre 19-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier hos vuxna och ungdomar. Försökspersonerna hade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och var inte tillräckligt kontrollerade med ett till tre samtidiga AED. Under en 6 veckor lång baslinjeperiod skulle försökspersonerna ha fler än fem anfall och de anfallsfria perioderna fick inte överstiga 25 dagar. I de tre studierna hade försökspersonerna i genomsnitt haft epilepsi omkring 21,06 år. Mellan 85,3 % och 89,1 % av patienterna tog två till tre samtidiga AED med eller utan samtidig vagusnervstimulering.

Två studier (studie 304 och 305) jämförde doserna av Fycompa 8 och 12 mg/dag med placebo och den tredje studien (studie 306) jämförde doserna av Fycompa 2, 4 och 8 mg/dag med placebo. I alla tre studierna randomiserades och titrerades försökspersonerna till den randomiserade dosen efter en baslinjefas på 6 veckor för att fastställa anfallsfrekvensen från basline före randomiseringen. Under titreringsfasen i alla tre studierna startades behandlingen med 2 mg/dag och ökades veckovis med 2 mg/dag till måldosen. Försökspersoner som upplevde oacceptabla biverkningar kunde kvarstå på samma dos eller sänka dosen till den senaste tolererade dosen. I samtliga tre studier följdes titreringsfasen av en underhållsfas som varade i 13 veckor, under vilken patienterna kvarstod på en stabil dos av Fycompa.

De totala svarsfrekvenserna på 50 % var för placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % och 12 mg 35 %. En statistiskt signifikant effekt på reduktionen av 28 dagars anfallsfrekvens (baslinje till behandlingsfas) jämfört med placebogruppen sågs med Fycompa-behandling vid doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 och 306) samt 12 mg/dag (studie 304 och 305). De 50-procentiga svarsfrekvenserna i grupperna som fick 4 mg, 8 mg och 12 mg var 23,0 %, 31,5 % respektive 30,0 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika, medan de var 33,3 %, 46,5 % och 50,0 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Dessa studier visar att administrering av perampanel en gång dagligen i doser på 4 mg till 12 mg var signifikant mer effektiv än placebo som en tilläggsbehandling i denna population.

Data från placebokontrollerade studier visar att förbättringar av anfallskontroll observeras med en dos av Fycompa på 4 mg en gång dagligen och effekten ökar när dosen ökar till 8 mg/dag. Ingen effektfördel sågs vid dosen 12 mg jämfört med dosen på 8 mg i den totala populationen. Fördel vid en dos på 12 mg sågs hos vissa patienter som tolererade dosen på 8 mg och när det kliniska svaret på den dosen var otillräckligt. En kliniskt meningsfull minskning av anfallsfrekvensen jämfört med placebo uppnåddes så tidigt som under den andra veckan av doseringen när patienterna nådde en daglig dos på 4 mg.

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0–1,0 % av dem som fick placebo. Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Öppen förlängningsstudie
Nittiosju procent av patienterna som slutförde de randomiserade studierna i patienter med partiella anfall registrerades i den öppna förlängningsstudien (n=1 186). Patienter från den randomiserade studien övergick till perampanel under 16 veckor följt av en långvarig underhållsperiod (≥1 år). Den dagliga medeldosen var 10,05 mg.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Fycompa som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen Fycompa eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (Fycompa n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

Den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under underhållsperioden var signifikant högre i perampanelgruppen (58,0 %) än i placebogruppen (35,8 %), p=0,0059. Den 50-procentiga svarsfrekvensen var 22,2 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika och 69,4 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Antalet försökspersoner i perampanelgruppen som tog enzyminducerande antiepileptika var litet (n = 9). Den procentuella medianförändringen av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall per 28 dagar under titrerings- och underhållsperioderna (kombinerat) i förhållande till före randomisering var större med perampanel (−76,5 %) än med placebo (−38,4 %), p<0,0001. Under den tre månader långa underhållsperioden i de kliniska studierna blev 30,9 % (25/81) av de patienter som fick perampanel fria från primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall jämfört med 12,3 % (10/81) av dem som fick placebo.

Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall
Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.
Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

Öppen förlängningsfas
Av de 140 försökspersoner som fullföljt Studie 332 hade 114 försökspersoner (81,4 %) börjat i förlängningsfasen. Patienter från den randomiserade prövningen bytte till perampanel under 6 veckor som följdes av en lång underhållsperiod (≥1 år). Under förlängningsfasen fick 73,7 % av försökspersonerna en modal daglig perampaneldos som var högre än 4 till 8 mg/dag och 16,7 % fick en modal daglig dos som var högre än 8 till 12 mg/dag. En minskning av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall på minst 50 % sågs hos 65,9 % av försökspersonerna efter 1 års behandling under förlängningsfasen (i förhållande till deras utgångsfrekvens av anfall innan de fick perampanel). Dessa data överensstämde med dem för procentuell förändring av anfallsfrekvens och visade att den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall i stort sett var stabil över tid från omkring vecka 26 till slutet av år 2. Liknande resultat sågs när alla anfall respektive absensanfall vs. myokloniska anfall utvärderades över tid.

Omställning till monoterapi
Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (se avsnitt 4.2 för användning hos ungdomar).

De tre pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas 3-studierna omfattade 143 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

Studie 332 omfattade 22 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos perampanel har studerats hos friska vuxna försökspersoner (i åldrarna 18 till 79), vuxna och ungdomar med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, vuxna med Parkinsons sjukdom, vuxna med diabetisk neuropati, vuxna med multipel skleros och försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Absorption
Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Föda påverkar inte absorptionens omfattning, men minskar absorptionshastigheten. Vid administrering med föda reduceras den maximala plasmakoncentrationen och fördröjs med 2 timmar jämfört med dosering i ett fastande tillstånd.

Distribution
Data från *in vitro*-studier indikerar att perampanel är ca 95 % bunden till plasmaproteiner.

In vitro-studier visar att perampanel inte är ett substrat eller en signifikant hämmare av organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) 1B1 och 1B3, organiska anjontransportörer (OAT) 1, 2, 3 och 4, organiska katjontransportörer (OCT) 1, 2 och 3, eller efluxtransportörernas P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Metabolism
Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier av friska försökspersoner som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzymer och humana levermikrosomer.

Efter administrering av radioaktivt märkt perampanel observerades endast spår av perampanelmetaboliter i plasma.

Eliminering
Efter administrering av en dos radioaktivt märkt perampanel till åtta friska äldre försökspersoner återfanns 30 % av uppmätt utsöndrad mängd radioaktivitet i urinen och 70 % i feces. I urin och feces var utsöndrad radioaktivitet primärt sammansatt av en blandning av oxidativa och konjugerade metaboliter. I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från 19 fas 1-studier var den genomsnittliga $t_{1/2}$ av perampanel 105 timmar. Vid dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig $t_{1/2}$ 25 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet
Hos friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationerna av perampanel i direkt proportion till de administrerade doserna över intervallet 2 till 12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar sågs ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av perampanel.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel undersöktes efter en singeldos på 1 mg undersöktes hos 12 försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A resp. B) och jämfördes med 12 friska, demografiskt matchande försökspersoner. Det genomsnittliga clearance av obundet perampanel hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchande kontroller, och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchande kontroller. $t_{1/2}$ var längre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (306 timmar vs 125 timmar) och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (295 timmar vs 139 timmar) jämfört med matchade friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel har inte formellt undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Perampanel utsöndras nästan uteslutande av metabolismen följt av snabb utsöndring av metaboliter och endast spår av perampanelmetaboliter observeras i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som hade kreatininclearance från 39 till 160 ml/min och som fick perampanel upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkades inte perampanelclearance av kreatininclearance. I en populations-farmakokinetisk analys av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick Fycompa upp till 8 mg/dag i en placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

Kön
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar var perampanelclearance hos kvinnor (0,54 l/h) 18 % lägre än hos män (0,66 l/h).

Äldre (65 år och äldre)
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population
I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner

Enzymhämning av läkemedelsmetabolisering
I humana levermikrosomer hade perampanel (30 µmol/l) en svagt hämmande effekt på CYP2C8 och UGT1A9 bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna.

Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering
Jämfört med positiva kontroller (inklusive fenobarbital, rifampicin) kunde perampanel svagt inducera CYP2B6 (30 µmol/l) och CYP3A4/5 (≥3 µmol/l) bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna i odlade humana hepatocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men i toxikologiska studier hos djur vid exponeringar nära klinisk exponering och med möjlig klinisk relevans var:
I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

Överföring till bröstmjölk mättes hos råttor 10 dagar postpartum. Nivåerna nådde sitt maximum efter en timme och var 3,65 gånger nivåerna i plasma.

I en pre- och postnatal toxikologisk utvecklingsstudie hos råttor observerades onormal förlossning och laktation vid maternellt toxiska doser, och antalet dödsfödslar ökade hos avkomman. Avkommans beteendeutveckling och reproduktiva utveckling påverkades inte, men några parametrar av fysisk utveckling visade vissa förseningar, vilka troligtvis är sekundära till de farmakologiskt orsakade CNS-effekterna av perampanel. Överföring via placenta var relativt låg; 0,09 % eller mindre av administrerad dos observerades i fostret.

Icke-kliniska data visar att perampanel inte är genotoxiskt och inte har någon karcinogen potential. Administrering av maximalt tolererade doser till råttor och apor resulterade i farmakologiskt orsakade CNS-symtom och minskad kroppsvikt vid studiens slut. Det fanns inga förändringar som direkt kunde tillskrivas perampanel i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa
Povidon K-29/32
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering
Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsåtgärder.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Förpackningar om 7, 28, 84 och 98

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien
tfn: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-post: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/07/2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 10 mg tablett innehåller 147,0 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Grön, rund, bikonvex tablett, märkt med E296 på ena sidan och ”10” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med epilepsi.

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med idiopatisk generaliserad epilepsi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar
Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.
Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Partiella anfall
Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på överväganden om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag, vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Vid utsättning av Fycompa ska dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.4).

En missad dos: Då perampanel har en lång halveringstid bör patienten vänta och ta nästa dos som vanligt.

Om patienten missar mer än 1 dos under en sammanhängande period på mindre än 5 halveringstider (tre veckor för patienter som inte tar antiepileptika (anti-epileptic drugs, AED) som inducerar metabolismen av perampanel, en vecka för patienter som tar AED som inducerar metabolism av perampanel (se avsnitt 4.5) bör man överväga att påbörja behandlingen igen från den senaste dosnivån.

Om en patient har avbrutit perampanel-behandlingen under en sammanhängande period på mer än fem halveringstider rekommenderas att anvisningarna för den initiala dosen följs, enligt ovan.

Äldre (65 år och äldre)
Kliniska studier av Fycompa hos patienter med epilepsi omfattade inte ett tillräckligt stort antal försökspersoner över 65 år för att fastställa om deras respons skiljer sig från yngre försökspersoners. Analys av säkerhetsinformation hos 905 äldre försökspersoner som behandlades med perampanel (i dubbelblinda studier utförda på andra indikationer än epilepsi) visade inga åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen**.** I kombination med avsaknaden av åldersrelaterade skillnader vid exponering av perampanel indikerar resultaten att dosjustering hos äldre patienter inte är nödvändig. Perampanel ska användas med försiktighet till äldre med tanke på potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.
Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.
Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för perampanel för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Fycompa ska tas oralt som singeldos vid sänggående. Den kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Den ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra. För att säkerställa att patienten får hela dosen ska tabletterna sväljas hela utan att tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar
Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.
Därför ska patienter övervakas avseende tecken på självmordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar och självmordsbeteende uppstår.

Centrala och perifera nervsystemet
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

P-piller
Vid doser på 12 mg/dag kan Fycompa minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel vid användning av Fycompa (se avsnitt 4.5) i dessa fall.

Behandlingens slut
Det rekommenderas att utsättning sker gradvis för att minimera risken för utsättningsanfall (se avsnitt 4.2). På grund av läkemedlets långa halveringstid och efterföljande långsamma koncentrationsminskning i plasma kan emellertid perampanel sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

Fall
Det förefaller finnas en ökad risk för fall, särskilt för äldre. Den underliggande orsaken är oklar.

Aggression
Aggressivt och fientligt beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med perampanel. Hos patienter som behandlades med perampanel i kliniska prövningar rapporterades aggression, ilska och irritabilitet mer frekvent vid högre doser. De flesta av de rapporterade händelserna var antingen milda eller måttliga och återgick antingen spontant eller vid dosjustering. Tankar på att skada andra, fysiska överfall eller hotfullt beteende observerades emellertid hos vissa patienter (< 1 % i kliniska studer av perampanel). Patienter och vårdare bör informeras om att omedelbart meddela hälso- och sjukvårdspersonal om betydande förändringar av humöret eller av beteendemönstret observeras. Dosen ska minskas om sådana symtom uppkommer och behandlingen ska avbrytas omedelbart om symtomen är svåra.

Missbrukspotential
Försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med ett tidigare drogmissbruk och patienten ska övervakas avseende symtom på missbruk av perampanel.

Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika
Svarsfrekvenserna efter tillägg av perampanel vid fasta doser var lägre när patienter samtidigt behandlades med CYP3A-enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) jämfört med svarsfrekvenserna för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika. Patienters svar ska övervakas när de byter från samtidiga icke-inducerande antiepileptika till enzyminducerande läkemedel och vice versa. Beroende på det enskilda kliniska svaret och toleransen kan dosen ökas eller minskas med 2 mg i taget (se avsnitt 4.2).

Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel
Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

Fycompa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fycompa anses inte vara en stark inducerare eller hämmare av cytokrom P450 eller UGT-enzymer (se avsnitt 5.2).

P-piller
Hos friska kvinnor som fick 12 mg (men inte 4 eller 8 mg/dag) i 21 dagar tillsammans med ett kombinerat p-piller har Fycompa visats minska levonorgestrelexponeringen (genomsnittliga C_{max}- och AUC-värden minskade vart och ett med 40 %). AUC för etinylestradiol påverkades inte av Fycompa 12 mg medan C_{max} minskade med 18 %. Därför bör en potentiellt minskad effekt av progesteroninnehållande p-piller beaktas för kvinnor som behöver Fycompa 12 mg/dag och en ytterligare pålitlig preventivmetod (spiral, kondom) bör användas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika
Eventuella interaktioner mellan Fycompa (upp till 12 mg en gång om dagen) och andra antiepileptika (AED) bedömdes i kliniska studier och utvärderades i den populationsfarmakokinetiska analysen av fyra poolade fas 3-studier omfattande patienter med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Effekten av interaktionerna på genomsnittlig steady state-koncentration sammanfattas i tabellen nedan.

Samtidigt administrerade AED	**Påverkan av AED på Fycompa-koncentrationen**	**Påverkan av Fycompa på AED-koncentrationen**
Karbamazepin	2,75-faldig minskning	<10 % minskning
Klobazam	Ingen påverkan	<10 % minskning
Klonazepam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	<10 % minskning
Levetiracetam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Oxkarbazepin	1,9-faldig minskning	35 % ökning [1)]
Fenobarbital	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenytoin	1,7-faldig minskning	Ingen påverkan
Topiramat	19 % minskning	Ingen påverkan
Valproinsyra	Ingen påverkan	<10 % minskning
Zonisamid	Ingen påverkan	Ingen påverkan

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel.

Karbamazepin, en känd potent enzyminducerare, minskade perampanelnivåerna med två tredjedelar i en studie utförd på friska försökspersoner.

Ett liknande resultat sågs i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska studier. Totalt clearance av Fycompa ökade vid samtidig administrering av karbamazepin (2,75-faldigt), fenytoin (1,7-faldigt) och oxkarbazepin (1,9-faldigt), vilka är välkända inducerare av metabolismenzymer (se avsnitt 5.2). Denna effekt bör tas i beaktande och hanteras när dessa antiepileptiska medel läggs till eller tas bort från en patients behandlingsregim.

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick Fycompa upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkade inte Fycompa clearance av klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, topiramat, zonisamid, karbamazepin, klobazam, lamotrigin och valproinsyra på ett kliniskt relevant sätt vid den högsta dosen perampanel som utvärderades (12 mg/dag).

I den populationsfarmakokinetiska analysen i patienter med epilepsi minskade perampanel clearance för oxkarbazepin med 26 %. Oxkarbazepin metaboliseras snabbt av reduktasenzym i cytosol till den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin. Effekten av perampanel på monohydroxykarbazepin-koncentrationer är inte känd.

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

Effekt av perampanel på CYP3A-substrat
Hos friska försökspersoner minskade Fycompa (6 mg en gång per dag i 20 dagar) AUC för midazolam med 13 %. En större minskning av exponeringen av midazolam (eller andra känsliga CYP3A-substrat) vid högre doser av Fycompa kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik
Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna. Risk för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av starka cytokrom P450-inducerare kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanels farmakokinetik
Hos friska försökspersoner ökade CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC för perampanel med 20 % och förlängde halveringstiden för perampanel med 15 % (67,8 timmar mot 58,4 timmar). Större effekter kan inte uteslutas när perampanel kombineras med en CYP3A-hämmare med längre halveringstid än ketokonazol eller när hämmaren ges under en längre tid.

Levodopa. Hos friska försökspersoner hade Fycompa (4 mg en gång per dag i 19 dagar) ingen effekt på C_{max} eller AUC för levodopa.

Alkohol
Effekterna av perampanel beträffande vakenhet och vaksamhet, såsom påverkan på körförmågan, var additiva eller synergistiska till alkoholens egna effekter i en farmakodynamisk interaktionsstudie hos friska försökspersoner. Flera doseringar av perampanel 12 mg/dag ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet bedömt med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala (se avsnitt 5.1). Dessa effekter kan också observeras när Fycompa används i kombination med andra centralnervöst dämpande preparat.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor
Fycompa rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte samtidigt använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

Graviditet
Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av perampanel hos gravida kvinnor. Studier på djur indikerade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Fycompa rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Studier på lakterande råttor har visat utsöndring av perampanel och/eller dess metaboliter i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). Det är inte känt om perampanel överförs till bröstmjölk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fycompa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
I fertilitetsstudien hos råtta observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid höga doser (30 mg/kg) hos honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Det förekom ingen påverkan på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av perampanel på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fycompa har måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner.
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
I alla kontrollerade och okontrollerade studier hos patienter med partiella anfall har 1 639 försökspersoner fått perampanel varav 1 147 har behandlats i 6 månader och 703 i över 12 månader.

I den kontrollerade och okontrollerade studien på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall har 114 försökspersoner fått perampanel varav 68 har behandlats i 6 månader och 36 i över 12 månader.

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:
I de kontrollerade kliniska fas 3-prövningarna på partiella anfall var frekvensen behandlingsavbrott som en följd av biverkningar 1,7 %, 4,2 % och 13,7 % hos patienter som randomiserats att få perampanel vid rekommenderade doser på 4 mg, 8 mg respektive 12 mg/dag, och 1,4 % hos patienter som randomiserats att få placebo. De vanligaste biverkningarna (≥1 % i hela perampanelgruppen och fler än i placebogruppen) som ledde till behandlingsavbrott var yrsel och somnolens.

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till

att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott (≥2 % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

Lista över biverkningar i tabellform
I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens**.** Den initiala genomgången utfördes genom att beakta alla biverkningar som uppstått under behandlingen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) i de dubbelblinda fas 3-epilepsistudierna som uppstod hos ≥2 % av patienterna i den totala Fycompa-gruppen. Följande togs också i beaktande: incidensen högre än med placebo; svårighetsgrad, allvarlighetsgrad och andel behandlingsavbrott på grund av händelserna; analys av exponering och dosrespons; samt konsistens med Fycompas farmakologi. TEAEs som förekom mindre frekvent och som uppfyllde samma kriterier som mer frekvent förekommande TEAEs utvärderades också. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000).

Dosen på 2 mg/dag omfattades inte i denna bedömning eftersom den inte anses vara en effektiv dos och eftersom antalet biverkningar i denna dosgrupp generellt var jämförbara med, eller lägre än, de i placebogruppen.

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit	
Psykiska störningar		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Självmordstankar Självmordsförsök
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbning Irritabilitet	
Ögon		Diplopi Dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo	
Magtarmkanalen		Illamående	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom		Gångstörning Trötthet	
Undersökningar		Viktökning	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	

Pediatrisk population
Baserat på databasen över kliniska prövningar hos 196 ungdomar som exponerats för perampanel i dubbelblinda studier för partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, var den totala säkerhetsprofilen hos ungdomar liknande den för vuxna, förutom gällande aggression, som observerades mer frekvent hos ungdomar än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av perampanel hos människor. I en rapport om en avsiktlig överdos som kunde ha resulterat i en dos upp till 264 mg upplevde patienten förändrad mental status, oro och aggressivt beteende och återhämtade sig utan följdtillstånd. Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel. Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan effekterna som orsakats av perampanel vara långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX22

Verkningsmekanism
Perampanel är den första i klassen selektiva, icke-kompetitiva antagonist till jonotropa α-amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyra (AMPA) glutamatreceptorer på postsynaptiska neuroner. Glutamat är den primära stimulerande neurotransmittorn i det centrala nervsystemet och är inblandad i ett antal neurologiska störningar orsakade av hyperexcitation av nervsystemet. Aktivering av AMPA-receptorer av glutamat tros vara orsaken till de flesta snabba excitatoriska synaptiska transmissionerna i hjärnan. I *in vitro*-studier konkurrerade inte perampanel med AMPA vid bindning till AMPA-receptorn, utan bindningen av perampanel blev utträngd av icke-kompetitiva AMPA-receptorantagonister, vilket indikerar att perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hämmade perampanel AMPA-inducerad (men inte NMDA-inducerad) ökning av intracellulärt kalcium. *In vivo* förlängde perampanel signifikant anfallsfördröjningen i en AMPA-inducerad anfallsmodell.

Den precisa mekanismen för hur perampanel använder sin antiepileptiska effekt hos människor återstår att klargöras.

Farmakodynamisk effekt
En farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys utfördes baserat på de poolade data från de tre effekt-studierna för partiella anfall. Dessutom utfördes en farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys av en effektstudie på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. I båda analyserna är perampanelexponering korrelerad med minskad anfallsfrekvens.

Psykomotorisk funktion. Enskilda och flera doser på 8 mg och 12 mg försämrade den psykomotoriska funktionen hos friska frivilliga på ett dosrelaterat sätt. Effekterna av perampanel vid komplexa uppgifter, t.ex. körförmågan, hade additiv eller synergistisk effekt med alkoholens försämrade effekter. Psykomotoriska funktioner återgick till basline inom två veckor efter utsättandet av perampanel.

Kognitiv funktion. I en studie utförd på friska frivilliga för att bedöma effekterna av perampanel på vakenhet och minne med en standarduppsättning av undersökningar, hittades inga effekter av perampanel efter enskilda eller flera doser av perampanel på upp till 12 mg/dag.

Vakenhet och sinnesstämning. Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska försökspersoner som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

Hjärtelektrofysiologi. Perampanel förlängde inte QTc-intervallet vid administrering i dagliga doser på upp till 12 mg/dag, och hade inte någon dosrelaterad eller kliniskt viktig effekt på QRS-duration.

Klinisk effekt och säkerhet

Partiella anfall
Effekten av Fycompa som tilläggsbehandling hos patienter med partiella anfall fastställdes i tre 19-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier hos vuxna och ungdomar. Försökspersonerna hade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och var inte tillräckligt kontrollerade med ett till tre samtidiga AED. Under en 6 veckor lång baslinjeperiod skulle försökspersonerna ha fler än fem anfall och de anfallsfria perioderna fick inte överstiga 25 dagar. I de tre studierna hade försökspersonerna i genomsnitt haft epilepsi omkring 21,06 år. Mellan 85,3 % och 89,1 % av patienterna tog två till tre samtidiga AED med eller utan samtidig vagusnervstimulering.

Två studier (studie 304 och 305) jämförde doserna av Fycompa 8 och 12 mg/dag med placebo och den tredje studien (studie 306) jämförde doserna av Fycompa 2, 4 och 8 mg/dag med placebo. I alla tre studierna randomiserades och titrerades försökspersonerna till den randomiserade dosen efter en baslinjefas på 6 veckor för att fastställa anfallsfrekvensen från basline före randomiseringen. Under titreringsfasen i alla tre studierna startades behandlingen med 2 mg/dag och ökades veckovis med 2 mg/dag till måldosen. Försökspersoner som upplevde oacceptabla biverkningar kunde kvarstå på samma dos eller sänka dosen till den senaste tolererade dosen. I samtliga tre studier följdes titreringsfasen av en underhållsfas som varade i 13 veckor, under vilken patienterna kvarstod på en stabil dos av Fycompa.

De totala svarsfrekvenserna på 50 % var för placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % och 12 mg 35 %. En statistiskt signifikant effekt på reduktionen av 28 dagars anfallsfrekvens (baslinje till behandlingsfas) jämfört med placebogruppen sågs med Fycompa-behandling vid doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 och 306) samt 12 mg/dag (studie 304 och 305). De 50-procentiga svarsfrekvenserna i grupperna som fick 4 mg, 8 mg och 12 mg var 23,0 %, 31,5 % respektive 30,0 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika, medan de var 33,3 %, 46,5 % och 50,0 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Dessa studier visar att administrering av perampanel en gång dagligen i doser på 4 mg till 12 mg var signifikant mer effektiv än placebo som en tilläggsbehandling i denna population.

Data från placebokontrollerade studier visar att förbättringar av anfallskontroll observeras med en dos av Fycompa på 4 mg en gång dagligen och effekten ökar när dosen ökar till 8 mg/dag. Ingen effektfördel sågs vid dosen 12 mg jämfört med dosen på 8 mg i den totala populationen. Fördel vid en dos på 12 mg sågs hos vissa patienter som tolererade dosen på 8 mg och när det kliniska svaret på den dosen var otillräckligt. En kliniskt meningsfull minskning av anfallsfrekvensen jämfört med placebo uppnåddes så tidigt som under den andra veckan av doseringen när patienterna nådde en daglig dos på 4 mg.

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0–1,0 % av dem som fick placebo. Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Öppen förlängningsstudie
Nittiosju procent av patienterna som slutförde de randomiserade studierna i patienter med partiella anfall registrerades i den öppna förlängningsstudien (n=1 186). Patienter från den randomiserade studien övergick till perampanel under 16 veckor följt av en långvarig underhållsperiod (≥1 år). Den dagliga medeldosen var 10,05 mg.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Fycompa som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen Fycompa eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (Fycompa n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

Den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under underhållsperioden var signifikant högre i perampanelgruppen (58,0 %) än i placebogruppen (35,8 %), p=0,0059. Den 50-procentiga svarsfrekvensen var 22,2 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika och 69,4 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Antalet försökspersoner i perampanelgruppen som tog enzyminducerande antiepileptika var litet (n = 9). Den procentuella medianförändringen av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall per 28 dagar under titrerings- och underhållsperioderna (kombinerat) i förhållande till före randomisering var större med perampanel (−76,5 %) än med placebo (−38,4 %), p<0,0001. Under den tre månader långa underhållsperioden i de kliniska studierna blev 30,9 % (25/81) av de patienter som fick perampanel fria från primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall jämfört med 12,3 % (10/81) av dem som fick placebo.

Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall
Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.
Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

Öppen förlängningsfas
Av de 140 försökspersoner som fullföljt Studie 332 hade 114 försökspersoner (81,4 %) börjat i förlängningsfasen. Patienter från den randomiserade prövningen bytte till perampanel under 6 veckor som följdes av en lång underhållsperiod (≥1 år). Under förlängningsfasen fick 73,7 % av försökspersonerna en modal daglig perampaneldos som var högre än 4 till 8 mg/dag och 16,7 % fick en modal daglig dos som var högre än 8 till 12 mg/dag. En minskning av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall på minst 50 % sågs hos 65,9 % av försökspersonerna efter 1 års behandling under förlängningsfasen (i förhållande till deras utgångsfrekvens av anfall innan de fick perampanel). Dessa data överensstämde med dem för procentuell förändring av anfallsfrekvens och visade att den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall i stort sett var stabil över tid från omkring vecka 26 till slutet av år 2. Liknande resultat sågs när alla anfall respektive absensanfall vs. myokloniska anfall utvärderades över tid.

Omställning till monoterapi
Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (se avsnitt 4.2 för användning hos ungdomar).

De tre pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas 3-studierna omfattade 143 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

Studie 332 omfattade 22 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos perampanel har studerats hos friska vuxna försökspersoner (i åldrarna 18 till 79), vuxna och ungdomar med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, vuxna med Parkinsons sjukdom, vuxna med diabetisk neuropati, vuxna med multipel skleros och försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Absorption
Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Föda påverkar inte absorptionens omfattning, men minskar absorptionshastigheten. Vid administrering med föda reduceras den maximala plasmakoncentrationen och fördröjs med 2 timmar jämfört med dosering i ett fastande tillstånd.

Distribution
Data från *in vitro*-studier indikerar att perampanel är ca 95 % bunden till plasmaproteiner.

In vitro-studier visar att perampanel inte är ett substrat eller en signifikant hämmare av organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) 1B1 och 1B3, organiska anjontransportörer (OAT) 1, 2, 3 och 4, organiska katjontransportörer (OCT) 1, 2 och 3, eller efluxtransportörernas P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Metabolism
Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier av friska försökspersoner som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzymer och humana levermikrosomer.
Efter administrering av radioaktivt märkt perampanel observerades endast spår av perampanelmetaboliter i plasma.

Eliminering
Efter administrering av en dos radioaktivt märkt perampanel till åtta friska äldre försökspersoner återfanns 30 % av uppmätt utsöndrad mängd radioaktivitet i urinen och 70 % i feces. I urin och feces var utsöndrad radioaktivitet primärt sammansatt av en blandning av oxidativa och konjugerade metaboliter. I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från 19 fas 1-studier var den genomsnittliga $t_{1/2}$ av perampanel 105 timmar. Vid dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig $t_{1/2}$ 25 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet
Hos friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationerna av perampanel i direkt proportion till de administrerade doserna över intervallet 2 till 12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar sågs ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av perampanel.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel undersöktes efter en singeldos på 1 mg undersöktes hos 12 försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A resp. B) och jämfördes med 12 friska, demografiskt matchande försökspersoner. Det genomsnittliga clearance av obundet perampanel hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchande kontroller, och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchande kontroller. $t_{1/2}$ var längre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (306 timmar vs 125 timmar) och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (295 timmar vs 139 timmar) jämfört med matchade friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel har inte formellt undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Perampanel utsöndras nästan uteslutande av metabolismen följt av snabb utsöndring av metaboliter och endast spår av perampanelmetaboliter observeras i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som hade kreatininclearance från 39 till 160 ml/min och som fick perampanel upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkades inte perampanelclearance av kreatininclearance. I en populations-farmakokinetisk analys av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick Fycompa upp till 8 mg/dag i en placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

Kön
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar var perampanelclearance hos kvinnor (0,54 l/h) 18 % lägre än hos män (0,66 l/h).

Äldre (65 år och äldre)
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population
I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner

Enzymhämning av läkemedelsmetabolisering
I humana levermikrosomer hade perampanel (30 µmol/l) en svagt hämmande effekt på CYP2C8 och UGT1A9 bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna.

Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering
Jämfört med positiva kontroller (inklusive fenobarbital, rifampicin) kunde perampanel svagt inducera CYP2B6 (30 µmol/l) och CYP3A4/5 (≥3 µmol/l) bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna i odlade humana hepatocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men i toxikologiska studier hos djur vid exponeringar nära klinisk exponering och med möjlig klinisk relevans var:
I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

Överföring till bröstmjölk mättes hos råttor 10 dagar postpartum. Nivåerna nådde sitt maximum efter en timme och var 3,65 gånger nivåerna i plasma.

I en pre- och postnatal toxikologisk utvecklingsstudie hos råttor observerades onormal förlossning och laktation vid maternellt toxiska doser, och antalet dödsfödslar ökade hos avkomman. Avkommans beteendeutveckling och reproduktiva utveckling påverkades inte, men några parametrar av fysisk utveckling visade vissa förseningar, vilka troligtvis är sekundära till de farmakologiskt orsakade CNS-effekterna av perampanel. Överföring via placenta var relativt låg; 0,09 % eller mindre av administrerad dos observerades i fostret.

Icke-kliniska data visar att perampanel inte är genotoxiskt och inte har någon karcinogen potential. Administrering av maximalt tolererade doser till råttor och apor resulterade i farmakologiskt orsakade CNS-symtom och minskad kroppsvikt vid studiens slut. Det fanns inga förändringar som direkt kunde tillskrivas perampanel i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa
Povidon K-29/32
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering
Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
FD&C blå nr. 2 indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsåtgärder.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Förpackningar om 7, 28, 84 och 98

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien
tfn: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-post: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/07/2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 12 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 12 mg tablett innehåller 145,0 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Blå, rund, bikonvex tablett, märkt med E297 på ena sidan och ”12” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med epilepsi.

Fycompa är indicerat som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med idiopatisk generaliserad epilepsi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar
Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.
Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Partiella anfall
Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg per dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag, vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Vid utsättning av Fycompa ska dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.4).

En missad dos: Då perampanel har en lång halveringstid bör patienten vänta och ta nästa dos som vanligt.

Om patienten missar mer än 1 dos under en sammanhängande period på mindre än 5 halveringstider (tre veckor för patienter som inte tar antiepileptika (anti-epileptic drugs, AED) som inducerar metabolismen av perampanel, en vecka för patienter som tar AED som inducerar metabolism av perampanel (se avsnitt 4.5) bör man överväga att påbörja behandlingen igen från den senaste dosnivån.

Om en patient har avbrutit perampanel-behandlingen under en sammanhängande period på mer än fem halveringstider rekommenderas att anvisningarna för den initiala dosen följs, enligt ovan.

Äldre (65 år och äldre)
Kliniska studier av Fycompa hos patienter med epilepsi omfattade inte ett tillräckligt stort antal försökspersoner över 65 år för att fastställa om deras respons skiljer sig från yngre försökspersoners. Analys av säkerhetsinformation hos 905 äldre försökspersoner som behandlades med perampanel (i dubbelblinda studier utförda på andra indikationer än epilepsi) visade inga åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen**.** I kombination med avsaknaden av åldersrelaterade skillnader vid exponering av perampanel indikerar resultaten att dosjustering hos äldre patienter inte är nödvändig. Perampanel ska användas med försiktighet till äldre med tanke på potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.
Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.
Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för perampanel för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Fycompa ska tas oralt som singeldos vid sänggående. Den kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Den ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra. För att säkerställa att patienten får hela dosen ska tabletterna sväljas hela utan att tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar
Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.
Därför ska patienter övervakas avseende tecken på självmordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar och självmordsbeteende uppstår.

Centrala och perifera nervsystemet
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

P-piller
Vid doser på 12 mg/dag kan Fycompa minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel vid användning av Fycompa (se avsnitt 4.5) i dessa fall.

Behandlingens slut
Det rekommenderas att utsättning sker gradvis för att minimera risken för utsättningsanfall (se avsnitt 4.2). På grund av läkemedlets långa halveringstid och efterföljande långsamma koncentrationsminskning i plasma kan emellertid perampanel sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

Fall
Det förefaller finnas en ökad risk för fall, särskilt för äldre. Den underliggande orsaken är oklar.

Aggression
Aggressivt och fientligt beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med perampanel. Hos patienter som behandlades med perampanel i kliniska prövningar rapporterades aggression, ilska och irritabilitet mer frekvent vid högre doser. De flesta av de rapporterade händelserna var antingen milda eller måttliga och återgick antingen spontant eller vid dosjustering. Tankar på att skada andra, fysiska överfall eller hotfullt beteende observerades emellertid hos vissa patienter (< 1 % i kliniska studer av perampanel). Patienter och vårdare bör informeras om att omedelbart meddela hälso- och sjukvårdspersonal om betydande förändringar av humöret eller av beteendemönstret observeras. Dosen ska minskas om sådana symtom uppkommer och behandlingen ska avbrytas omedelbart om symtomen är svåra.

Missbrukspotential
Försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med ett tidigare drogmissbruk och patienten ska övervakas avseende symtom på missbruk av perampanel.

Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika
Svarsfrekvenserna efter tillägg av perampanel vid fasta doser var lägre när patienter samtidigt behandlades med CYP3A-enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) jämfört med svarsfrekvenserna för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika. Patienters svar ska övervakas när de byter från samtidiga icke-inducerande antiepileptika till enzyminducerande läkemedel och vice versa. Beroende på det enskilda kliniska svaret och toleransen kan dosen ökas eller minskas med 2 mg i taget (se avsnitt 4.2).

Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel
Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

Fycompa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fycompa anses inte vara en stark inducerare eller hämmare av cytokrom P450 eller UGT-enzymer (se avsnitt 5.2).

P-piller
Hos friska kvinnor som fick 12 mg (men inte 4 eller 8 mg/dag) i 21 dagar tillsammans med ett kombinerat p-piller har Fycompa visats minska levonorgestrelexponeringen (genomsnittliga C_{max}- och AUC-värden minskade vart och ett med 40 %). AUC för etinylestradiol påverkades inte av Fycompa 12 mg medan C_{max} minskade med 18 %. Därför bör en potentiellt minskad effekt av progesteroninnehållande p-piller beaktas för kvinnor som behöver Fycompa 12 mg/dag och en ytterligare pålitlig preventivmetod (spiral, kondom) bör användas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika
Eventuella interaktioner mellan Fycompa (upp till 12 mg en gång om dagen) och andra antiepileptika (AED) bedömdes i kliniska studier och utvärderades i den populationsfarmakokinetiska analysen av fyra poolade fas 3-studier omfattande patienter med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Effekten av interaktionerna på genomsnittlig steady state-koncentration sammanfattas i tabellen nedan.

Samtidigt administrerade AED	**Påverkan av AED på Fycompa-koncentrationen**	**Påverkan av Fycompa på AED-koncentrationen**
Karbamazepin	2,75-faldig minskning	<10 % minskning
Klobazam	Ingen påverkan	<10 % minskning
Klonazepam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	<10 % minskning
Levetiracetam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Oxkarbazepin	1,9-faldig minskning	35 % ökning [1)]
Fenobarbital	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenytoin	1,7-faldig minskning	Ingen påverkan
Topiramat	19 % minskning	Ingen påverkan
Valproinsyra	Ingen påverkan	<10 % minskning
Zonisamid	Ingen påverkan	Ingen påverkan

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel.

Karbamazepin, en känd potent enzyminducerare, minskade perampanelnivåerna med två tredjedelar i en studie utförd på friska försökspersoner.

Ett liknande resultat sågs i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska studier. Totalt clearance av Fycompa ökade vid samtidig administrering av karbamazepin (2,75-faldigt), fenytoin (1,7-faldigt) och oxkarbazepin (1,9-faldigt), vilka är välkända inducerare av metabolismenzymer (se avsnitt 5.2). Denna effekt bör tas i beaktande och hanteras när dessa antiepileptiska medel läggs till eller tas bort från en patients behandlingsregim.

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick Fycompa upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkade inte Fycompa clearance av klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, topiramat, zonisamid, karbamazepin, klobazam, lamotrigin och valproinsyra på ett kliniskt relevant sätt vid den högsta dosen perampanel som utvärderades (12 mg/dag).

I den populationsfarmakokinetiska analysen i patienter med epilepsi minskade perampanel clearance för oxkarbazepin med 26 %. Oxkarbazepin metaboliseras snabbt av reduktasenzym i cytosol till den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin. Effekten av perampanel på monohydroxykarbazepin-koncentrationer är inte känd.

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

Effekt av perampanel på CYP3A-substrat
Hos friska försökspersoner minskade Fycompa (6 mg en gång per dag i 20 dagar) AUC för midazolam med 13 %. En större minskning av exponeringen av midazolam (eller andra känsliga CYP3A-substrat) vid högre doser av Fycompa kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik
Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna. Risk för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av starka cytokrom P450-inducerare kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanels farmakokinetik
Hos friska försökspersoner ökade CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC för perampanel med 20 % och förlängde halveringstiden för perampanel med 15 % (67,8 timmar mot 58,4 timmar). Större effekter kan inte uteslutas när perampanel kombineras med en CYP3A-hämmare med längre halveringstid än ketokonazol eller när hämmaren ges under en längre tid.

Levodopa. Hos friska försökspersoner hade Fycompa (4 mg en gång per dag i 19 dagar) ingen effekt på C_{max} eller AUC för levodopa.

Alkohol
Effekterna av perampanel beträffande vakenhet och vaksamhet, såsom påverkan på körförmågan, var additiva eller synergistiska till alkoholens egna effekter i en farmakodynamisk interaktionsstudie hos friska försökspersoner. Flera doseringar av perampanel 12 mg/dag ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet bedömt med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala (se avsnitt 5.1). Dessa effekter kan också observeras när Fycompa används i kombination med andra centralnervöst dämpande preparat.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor
Fycompa rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte samtidigt använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

Graviditet
Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av perampanel hos gravida kvinnor. Studier på djur indikerade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Fycompa rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Studier på lakterande råttor har visat utsöndring av perampanel och/eller dess metaboliter i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). Det är inte känt om perampanel överförs till bröstmjölk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fycompa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
I fertilitetsstudien hos råtta observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid höga doser (30 mg/kg) hos honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Det förekom ingen påverkan på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av perampanel på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fycompa har måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner.
Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
I alla kontrollerade och okontrollerade studier hos patienter med partiella anfall har 1 639 försökspersoner fått perampanel varav 1 147 har behandlats i 6 månader och 703 i över 12 månader.

I den kontrollerade och okontrollerade studien på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall har 114 försökspersoner fått perampanel varav 68 har behandlats i 6 månader och 36 i över 12 månader.

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:
I de kontrollerade kliniska fas 3-prövningarna på partiella anfall var frekvensen behandlingsavbrott som en följd av biverkningar 1,7 %, 4,2 % och 13,7 % hos patienter som randomiserats att få perampanel vid rekommenderade doser på 4 mg, 8 mg respektive 12 mg/dag, och 1,4 % hos patienter som randomiserats att få placebo. De vanligaste biverkningarna (≥1 % i hela perampanelgruppen och fler än i placebogruppen) som ledde till behandlingsavbrott var yrsel och somnolens.

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till

att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott (≥2 % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

Lista över biverkningar i tabellform
I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens**.** Den initiala genomgången utfördes genom att beakta alla biverkningar som uppstått under behandlingen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) i de dubbelblinda fas 3-epilepsistudierna som uppstod hos ≥2 % av patienterna i den totala Fycompa-gruppen. Följande togs också i beaktande: incidensen högre än med placebo; svårighetsgrad, allvarlighetsgrad och andel behandlingsavbrott på grund av händelserna; analys av exponering och dosrespons; samt konsistens med Fycompas farmakologi. TEAEs som förekom mindre frekvent och som uppfyllde samma kriterier som mer frekvent förekommande TEAEs utvärderades också. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000).

Dosen på 2 mg/dag omfattades inte i denna bedömning eftersom den inte anses vara en effektiv dos och eftersom antalet biverkningar i denna dosgrupp generellt var jämförbara med, eller lägre än, de i placebogruppen.

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit	
Psykiska störningar		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Självmordstankar Självmordsförsök
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbning Irritabilitet	
Ögon		Diplopi Dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo	
Magtarmkanalen		Illamående	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom		Gångstörning Trötthet	
Undersökningar		Viktökning	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	

Pediatrisk population
Baserat på databasen över kliniska prövningar hos 196 ungdomar som exponerats för perampanel i dubbelblinda studier för partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, var den totala säkerhetsprofilen hos ungdomar liknande den för vuxna, förutom gällande aggression, som observerades mer frekvent hos ungdomar än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av perampanel hos människor. I en rapport om en avsiktlig överdos som kunde ha resulterat i en dos upp till 264 mg upplevde patienten förändrad mental status, oro och aggressivt beteende och återhämtade sig utan följdtillstånd. Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel. Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan effekterna som orsakats av perampanel vara långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX22

Verkningsmekanism
Perampanel är den första i klassen selektiva, icke-kompetitiva antagonist till jonotropa α-amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyra (AMPA) glutamatreceptorer på postsynaptiska neuroner. Glutamat är den primära stimulerande neurotransmittorn i det centrala nervsystemet och är inblandad i ett antal neurologiska störningar orsakade av hyperexcitation av nervsystemet. Aktivering av AMPA-receptorer av glutamat tros vara orsaken till de flesta snabba excitatoriska synaptiska transmissionerna i hjärnan. I *in vitro*-studier konkurrerade inte perampanel med AMPA vid bindning till AMPA-receptorn, utan bindningen av perampanel blev utträngd av icke-kompetitiva AMPA-receptorantagonister, vilket indikerar att perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hämmade perampanel AMPA-inducerad (men inte NMDA-inducerad) ökning av intracellulärt kalcium. *In vivo* förlängde perampanel signifikant anfallsfördröjningen i en AMPA-inducerad anfallsmodell.

Den precisa mekanismen för hur perampanel använder sin antiepileptiska effekt hos människor återstår att klargöras.

Farmakodynamisk effekt
En farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys utfördes baserat på de poolade data från de tre effekt-studierna för partiella anfall. Dessutom utfördes en farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys av en effektstudie på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. I båda analyserna är perampanelexponering korrelerad med minskad anfallsfrekvens.

Psykomotorisk funktion. Enskilda och flera doser på 8 mg och 12 mg försämrade den psykomotoriska funktionen hos friska frivilliga på ett dosrelaterat sätt. Effekterna av perampanel vid komplexa uppgifter, t.ex. körförmågan, hade additiv eller synergistisk effekt med alkoholens försämrade effekter. Psykomotoriska funktioner återgick till basline inom två veckor efter utsättandet av perampanel.

Kognitiv funktion. I en studie utförd på friska frivilliga för att bedöma effekterna av perampanel på vakenhet och minne med en standarduppsättning av undersökningar, hittades inga effekter av perampanel efter enskilda eller flera doser av perampanel på upp till 12 mg/dag.

Vakenhet och sinnesstämning. Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska försökspersoner som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

Hjärtelektrofysiologi. Perampanel förlängde inte QTc-intervallet vid administrering i dagliga doser på upp till 12 mg/dag, och hade inte någon dosrelaterad eller kliniskt viktig effekt på QRS-duration.

Klinisk effekt och säkerhet

Partiella anfall
Effekten av Fycompa som tilläggsbehandling hos patienter med partiella anfall fastställdes i tre 19-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier hos vuxna och ungdomar. Försökspersonerna hade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och var inte tillräckligt kontrollerade med ett till tre samtidiga AED. Under en 6 veckor lång baslinjeperiod skulle försökspersonerna ha fler än fem anfall och de anfallsfria perioderna fick inte överstiga 25 dagar. I de tre studierna hade försökspersonerna i genomsnitt haft epilepsi omkring 21,06 år. Mellan 85,3 % och 89,1 % av patienterna tog två till tre samtidiga AED med eller utan samtidig vagusnervstimulering.

Två studier (studie 304 och 305) jämförde doserna av Fycompa 8 och 12 mg/dag med placebo och den tredje studien (studie 306) jämförde doserna av Fycompa 2, 4 och 8 mg/dag med placebo. I alla tre studierna randomiserades och titrerades försökspersonerna till den randomiserade dosen efter en baslinjefas på 6 veckor för att fastställa anfallsfrekvensen från basline före randomiseringen. Under titreringsfasen i alla tre studierna startades behandlingen med 2 mg/dag och ökades veckovis med 2 mg/dag till måldosen. Försökspersoner som upplevde oacceptabla biverkningar kunde kvarstå på samma dos eller sänka dosen till den senaste tolererade dosen. I samtliga tre studier följdes titreringsfasen av en underhållsfas som varade i 13 veckor, under vilken patienterna kvarstod på en stabil dos av Fycompa.

De totala svarsfrekvenserna på 50 % var för placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % och 12 mg 35 %. En statistiskt signifikant effekt på reduktionen av 28 dagars anfallsfrekvens (baslinje till behandlingsfas) jämfört med placebogruppen sågs med Fycompa-behandling vid doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 och 306) samt 12 mg/dag (studie 304 och 305). De 50-procentiga svarsfrekvenserna i grupperna som fick 4 mg, 8 mg och 12 mg var 23,0 %, 31,5 % respektive 30,0 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika, medan de var 33,3 %, 46,5 % och 50,0 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Dessa studier visar att administrering av perampanel en gång dagligen i doser på 4 mg till 12 mg var signifikant mer effektiv än placebo som en tilläggsbehandling i denna population.

Data från placebokontrollerade studier visar att förbättringar av anfallskontroll observeras med en dos av Fycompa på 4 mg en gång dagligen och effekten ökar när dosen ökar till 8 mg/dag. Ingen effektfördel sågs vid dosen 12 mg jämfört med dosen på 8 mg i den totala populationen. Fördel vid en dos på 12 mg sågs hos vissa patienter som tolererade dosen på 8 mg och när det kliniska svaret på den dosen var otillräckligt. En kliniskt meningsfull minskning av anfallsfrekvensen jämfört med placebo uppnåddes så tidigt som under den andra veckan av doseringen när patienterna nådde en daglig dos på 4 mg.

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0–1,0 % av dem som fick placebo. Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Öppen förlängningsstudie
Nittiosju procent av patienterna som slutförde de randomiserade studierna i patienter med partiella anfall registrerades i den öppna förlängningsstudien (n=1 186). Patienter från den randomiserade studien övergick till perampanel under 16 veckor följt av en långvarig underhållsperiod (≥1 år). Den dagliga medeldosen var 10,05 mg.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall
Fycompa som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen Fycompa eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (Fycompa n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

Den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under underhållsperioden var signifikant högre i perampanelgruppen (58,0 %) än i placebogruppen (35,8 %), p=0,0059. Den 50-procentiga svarsfrekvensen var 22,2 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika och 69,4 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Antalet försökspersoner i perampanelgruppen som tog enzyminducerande antiepileptika var litet (n = 9). Den procentuella medianförändringen av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall per 28 dagar under titrerings- och underhållsperioderna (kombinerat) i förhållande till före randomisering var större med perampanel (−76,5 %) än med placebo (−38,4 %), p<0,0001. Under den tre månader långa underhållsperioden i de kliniska studierna blev 30,9 % (25/81) av de patienter som fick perampanel fria från primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall jämfört med 12,3 % (10/81) av dem som fick placebo.

Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall
Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.
Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

Öppen förlängningsfas
Av de 140 försökspersoner som fullföljt Studie 332 hade 114 försökspersoner (81,4 %) börjat i förlängningsfasen. Patienter från den randomiserade prövningen bytte till perampanel under 6 veckor som följdes av en lång underhållsperiod (≥1 år). Under förlängningsfasen fick 73,7 % av försökspersonerna en modal daglig perampaneldos som var högre än 4 till 8 mg/dag och 16,7 % fick en modal daglig dos som var högre än 8 till 12 mg/dag. En minskning av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall på minst 50 % sågs hos 65,9 % av försökspersonerna efter 1 års behandling under förlängningsfasen (i förhållande till deras utgångsfrekvens av anfall innan de fick perampanel). Dessa data överensstämde med dem för procentuell förändring av anfallsfrekvens och visade att den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall i stort sett var stabil över tid från omkring vecka 26 till slutet av år 2. Liknande resultat sågs när alla anfall respektive absensanfall vs. myokloniska anfall utvärderades över tid.

Omställning till monoterapi
Det finns inga data om effekterna av utsättning av samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med perampanel.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (se avsnitt 4.2 för användning hos ungdomar).

De tre pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas 3-studierna omfattade 143 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

Studie 332 omfattade 22 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos perampanel har studerats hos friska vuxna försökspersoner (i åldrarna 18 till 79), vuxna och ungdomar med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, vuxna med Parkinsons sjukdom, vuxna med diabetisk neuropati, vuxna med multipel skleros och försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Absorption
Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Föda påverkar inte absorptionens omfattning, men minskar absorptionshastigheten. Vid administrering med föda reduceras den maximala plasmakoncentrationen och fördröjs med 2 timmar jämfört med dosering i ett fastande tillstånd.

Distribution
Data från *in vitro*-studier indikerar att perampanel är ca 95 % bunden till plasmaproteiner.

In vitro-studier visar att perampanel inte är ett substrat eller en signifikant hämmare av organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) 1B1 och 1B3, organiska anjontransportörer (OAT) 1, 2, 3 och 4, organiska katjontransportörer (OCT) 1, 2 och 3, eller efluxtransportörernas P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Metabolism
Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier av friska försökspersoner som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzymer och humana levermikrosomer.

Efter administrering av radioaktivt märkt perampanel observerades endast spår av perampanelmetaboliter i plasma.

Eliminering
Efter administrering av en dos radioaktivt märkt perampanel till åtta friska äldre försökspersoner återfanns 30 % av uppmätt utsöndrad mängd radioaktivitet i urinen och 70 % i feces. I urin och feces var utsöndrad radioaktivitet primärt sammansatt av en blandning av oxidativa och konjugerade metaboliter. I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från 19 fas 1-studier var den genomsnittliga $t_{1/2}$ av perampanel 105 timmar. Vid dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig $t_{1/2}$ 25 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet
Hos friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationerna av perampanel i direkt proportion till de administrerade doserna över intervallet 2 till 12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar sågs ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av perampanel.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel undersöktes efter en singeldos på 1 mg undersöktes hos 12 försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A resp. B) och jämfördes med 12 friska, demografiskt matchande försökspersoner. Det genomsnittliga clearance av obundet perampanel hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchande kontroller, och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchande kontroller. $t_{1/2}$ var längre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (306 timmar vs 125 timmar) och hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (295 timmar vs 139 timmar) jämfört med matchade friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken hos perampanel har inte formellt undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Perampanel utsöndras nästan uteslutande av metabolismen följt av snabb utsöndring av metaboliter och endast spår av perampanelmetaboliter observeras i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som hade kreatininclearance från 39 till 160 ml/min och som fick perampanel upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkades inte perampanelclearance av kreatininclearance. I en populations-farmakokinetisk analys av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick Fycompa upp till 8 mg/dag i en placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

Kön
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar var perampanelclearance hos kvinnor (0,54 l/h) 18 % lägre än hos män (0,66 l/h).

Äldre (65 år och äldre)
I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population
I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i de kliniska fas 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner

Enzymhämning av läkemedelsmetabolisering
I humana levermikrosomer hade perampanel (30 µmol/l) en svagt hämmande effekt på CYP2C8 och UGT1A9 bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna.

Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering
Jämfört med positiva kontroller (inklusive fenobarbital, rifampicin) kunde perampanel svagt inducera CYP2B6 (30 µmol/l) och CYP3A4/5 (≥3 µmol/l) bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna i odlade humana hepatocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men i toxikologiska studier hos djur vid exponeringar nära klinisk exponering och med möjlig klinisk relevans var:
I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

Överföring till bröstmjölk mättes hos råttor 10 dagar postpartum. Nivåerna nådde sitt maximum efter en timme och var 3,65 gånger nivåerna i plasma.

I en pre- och postnatal toxikologisk utvecklingsstudie hos råttor observerades onormal förlossning och laktation vid maternellt toxiska doser, och antalet dödsfödslar ökade hos avkomman. Avkommans beteendeutveckling och reproduktiva utveckling påverkades inte, men några parametrar av fysisk utveckling visade vissa förseningar, vilka troligtvis är sekundära till de farmakologiskt orsakade CNS-effekterna av perampanel. Överföring via placenta var relativt låg; 0,09 % eller mindre av administrerad dos observerades i fostret.

Icke-kliniska data visar att perampanel inte är genotoxiskt och inte har någon karcinogen potential. Administrering av maximalt tolererade doser till råttor och apor resulterade i farmakologiskt orsakade CNS-symtom och minskad kroppsvikt vid studiens slut. Det fanns inga förändringar som direkt kunde tillskrivas perampanel i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa
Povidon K-29/32
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering
Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
FD&C blå nr. 2 indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsåtgärder.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Förpackningar om 7, 28, 84 och 98

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien
tfn: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-post: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/07/2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Storbritannien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackning med 7, 28 och 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter
Perampanel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2 mg perampanel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fycompa 2 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 2 mg tabletter
Perampanel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter
Perampanel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 4 mg perampanel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fycompa 4 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 4 mg tabletter
Perampanel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter
Perampanel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 6 mg perampanel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fycompa 6 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 6 mg tabletter
Perampanel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter
Perampanel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 8 mg perampanel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fycompa 8 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 8 mg tabletter
Perampanel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter
Perampanel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg perampanel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fycompa 10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 10 mg tabletter
Perampanel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter
Perampanel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 12 mg perampanel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fycompa 12 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 12 mg tabletter
Perampanel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg och 12 mg filmdragerade tabletter
perampanel

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Fycompa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Fycompa
3. Hur du tar Fycompa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fycompa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Fycompa är och vad det används för

Fycompa innehåller läkemedlet perampanel. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas antiepileptika. Dessa läkemedel används för att behandla epilepsi, d.v.s. tillstånd då någon har upprepade kramper (anfall). Det har ordinerats till dig av din läkare för att minska antalet krampanfall.

Fycompa används tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi för att behandla vissa former av epilepsi hos personer från 12 år.
- Det används för att behandla krampanfall som påverkar en del av hjärnan (ett ”partiellt anfall”).
- Dessa partiella anfall kan, men behöver inte, följas av anfall som påverkar hela hjärnan (en ”sekundär generalisering”).
- Det används också för att behandla vissa anfall som påverkar hela hjärnan från början (kallas ”generaliserade anfall”) och orsakar kramper eller frånvaroattacker.

2. Vad du behöver veta innan du tar Fycompa

Ta inte Fycompa
- om du är allergisk mot perampanel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Fycompa om du har leverproblem eller måttliga eller svåra njurproblem.
Ta inte Fycompa om du har svåra leverproblem eller måttliga eller svåra njurproblem.
Innan du tar det här läkemedlet ska du tala om för läkaren om du tidigare har varit alkohol- eller drogberoende.

- Fycompa kan få dig att känna dig yr eller sömnig, särskilt i början av behandlingen.
- Fycompa kan göra dig mer benägen att falla, särskilt om du är äldre, vilket också kan bero på din sjukdom.
- Fycompa kan göra dig aggressiv, arg eller våldsam. Det kan också göra att du får ovanliga eller extrema förändringar av ditt beteende eller humör.

Tala med läkare eller apotekspersonal om något av detta händer.

Självmordstankar och tankar på att skada sig själv har rapporterats hos ett litet antal patienter som behandlas med antiepileptika. Kontakta omedelbart din läkare om du någon gång får sådana tankar.

Om du upplever något av ovanstående efter att ha tagit Fycompa (eller om du inte är säker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal.

Barn
Fycompa rekommenderas inte för barn under 12 år. Säkerhet och effektivitet är ännu inte känt i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Fycompa
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innefattar även receptfria läkemedel och naturläkemedel. Fycompa i kombination med andra läkemedel kan orsaka biverkningar eller påverka hur läkemedlen verkar. Påbörja eller avsluta inte andra läkemedelsbehandlingar utan att först tala med läkare eller apotekspersonal.

- Andra läkemedel mot epilepsi, t.ex. karbamazepin. oxkarbazepin och fenytoin som används för att behandla krampanfall kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit dessa läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- Även felbamat (ett läkemedel som används för att behandla epilepsi) kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit detta läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- Vissa andra läkemedel som rifampicin (ett läkemedel mot bakteriella infektioner), hypericum (johannesört) (ett läkemedel mot mild ångest) och ketokonazol (ett läkemedel mot svampinfektioner) kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit dessa läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- P-piller (kallas även ”hormonella preventivmedel”).
  Tala om för din läkare om du tar hormonella preventivmedel. Fycompa kan göra vissa hormonella preventivmedel, såsom levonorgestrel, mindre effektiva. Du bör använda andra typer av säkra och effektiva preventivmedel (såsom kondom eller spiral) när du tar Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Diskutera med din läkare vilka preventivmedel som är bäst för dig.

Fycompa med alkohol
Tala med din läkare innan du dricker alkohol. Var försiktig med alkoholkonsumtionen när du tar antiepileptiska läkemedel som Fycompa.

- Dricker du alkohol samtidigt som du tar Fycompa kan det göra dig mindre uppmärksam och påverka din förmåga att köra bil eller använda verktyg och maskiner.
- Alkohol tillsammans med Fycompa kan även förvärra känslor av ilska, förvirring och sorgsenhet.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Avsluta inte behandlingen utan att först ha talat med din läkare.

- Fycompa rekommenderas inte vid graviditet.
- Du måste använda pålitliga preventivmedel för att undvika att bli gravid under tiden du behandlas med Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Tala om för läkaren om du tar hormonella preventivmedel. Fycompa kan göra vissa hormonella preventivmedel, t.ex. levonorgestrel, mindre effektiva. Du bör använda andra typer av säkra och

effektiva preventivmedel (t.ex. kondom eller spiral) när du tar Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Diskutera med din läkare vilka preventivmedel som är bäst för dig

Det finns ingen information om huruvida Fycompas innehållsämnen kan överföras till bröstmjölk. Läkaren bedömer de fördelar och risker som behandling med Fycompa i kombination med amning innebär för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inga maskiner förrän du vet hur Fycompa påverkar dig.
Du måste tala med din läkare om vilken effekt din epilepsi har på bilkörning och användning av maskiner.

- Fycompa kan få dig att känna dig yr eller sömnig, särskilt i början av behandlingen. Om det händer dig ska du inte köra bil eller använda några verktyg eller maskiner.
- Om du dricker alkohol samtidigt som du tar Fycompa kan dessa effekter förstärkas.

Fycompa innehåller laktos

Fycompa innehåller laktos (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Fycompa

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket läkemedel som ska tas

Startdosen är vanligtvis 2 mg en gång per dag före sänggående.

- Din läkare kan öka dosen med 2 mg i taget upp till en underhållsdos på mellan 4 mg och 12 mg beroende på hur du svarar på ökningen.
- Om du har lindriga eller måttliga leverproblem ska du inte ta en högre dos än 8 mg per dag och dina dosökningar ska göras med minst två veckors mellanrum.
- Ta inte högre dos av Fycompa än vad din läkare har ordinerat. Det kan ta några veckor att hitta rätt dos av Fycompa för dig.

Hur du tar Fycompa

Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Du kan ta Fycompa med eller utan mat. Tabletten ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra. För att säkerställa att du får hela dosen ska tabletterna sväljas hela utan att tuggas eller krossas.

Om du har tagit för stor mängd av Fycompa

Om du har tagit för stor mängd av Fycompa ska du omedelbart kontakta din läkare. Du kan bli förvirrad, orolig eller aggressiv.

Om du har glömt att ta Fycompa

- Om du har glömt att ta en dos ska du vänta tills det är dags för nästa dos och därefter fortsätta som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.
- Om du har missat färre än sju dagars behandling med Fycompa fortsätter du att ta din dagliga dos så som din läkare har ordinerat.
- Om du har missat fler än sju dagars behandling med Fycompa ska du omedelbart tala med din läkare.

Om du slutar att ta Fycompa
Ta Fycompa så länge som din läkare ordinerar. Sluta inte att ta läkemedlet såvida inte din läkare råder dig till det. Din läkare kan minska din dos långsamt för att undvika att dina kramper (anfall) kommer tillbaka eller förvärras.
Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Självmordstankar och tankar på att skada sig själv har rapporterats hos ett litet antal patienter som behandlas med antiepileptika. Kontakta omedelbart din läkare om du någon gång får sådana tankar.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):
- yrsel
- sömnighet (dåsighet eller mycket stort sömnbehov)

Vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare):
- ökad eller minskad aptit, viktuppgång
- aggressivitet, argsinthet, retlighet, ångest eller förvirring
- svårigheter att gå eller andra balansproblem (ataxi, gångstörning, balansrubbning)
- långsamt tal (dysartri)
- dimsyn eller dubbelseende (diplopi)
- en snurrande känsla (vertigo)
- illamående
- ryggont
- känsla av att vara mycket trött
- fall.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fycompa ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsåtgärder.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är perampanel. Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg,

10 mg eller 12 mg perampanel.

Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärnan (2 mg och 4 mg tabletter):
Laktosmonohydrat, lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa, povidon, magnesiumstearat (E470b).

Tablettkärnan (6 mg, 8 mg, 10 mg och 12 mg tabletter):
Laktosmonohydrat, lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa, povidon, mikrokrystallincellulosa, magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg och 12 mg tabletter):
Hypromellos 2910, talk, Makrogol 8000, titandioxid (E171), färgämnen*.

*Färgämnena är:
2 mg tablett: Gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172)
4 mg tablett: Röd järnoxid (E172)
6 mg tablett: Röd järnoxid (E172)
8 mg tablett: Röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)
10 mg tablett: Gul järnoxid (E172), FD&C blå nr. 2 indigokarmin aluminiumlack (E132)
12 mg tablett: FD&C blå nr. 2 indigokarmin aluminiumlack (E132)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Alla styrkor av Fycompa är runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter
2 mg: orange, märkt med E275 på ena sidan och ”2” på den andra.
4 mg: röd, märkt med E277 på ena sidan och ”4” på den andra.
6 mg: rosa, märkt med E294 på ena sidan och ”6” på den andra.
8 mg: lila, märkt med E295 på ena sidan och ”8” på den andra.
10 mg: grön, märkt med E296 på ena sidan och ”10” på den andra.
12 mg: blå, märkt med E297 på ena sidan och ”12” på den andra.

Fycompa tillhandahålls i förpackningar med:
2 mg tablett – förpackning med 7, 28 och 98 tabletter
4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg tabletter – förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Storbritannien
e-post: EUmedinfo@eisai.net

Tillverkare
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Eisai SA/NV.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg
Eisai SA/NV.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България
Eisai Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 8600 1400
(Обединено кралство)

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

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

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

Eesti
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 20 8600 1400
(Ühendkuningriik)

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

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

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

Hrvatska
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Ireland
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(United Kingdom)

Magyarország
Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
Egyesült Királyság

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

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

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

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

Polska
Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal
Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

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

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

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

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

Latvija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Liebritānija)

Lietuva
Eisai Ltd.
Tel. + 44 (0) 20 8600 1400
(Jungtinė Karalystė)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tfn: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

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

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.