

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гусотра 2 mg филмирани таблетки  
Гусотра 4 mg филмирани таблетки  
Гусотра 6 mg филмирани таблетки  
Гусотра 8 mg филмирани таблетки  
Гусотра 10 mg филмирани таблетки  
Гусотра 12 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Гусотра 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg перампанел (perampanel).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка от 2 mg съдържа 78,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### Гусотра 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg перампанел (perampanel).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка от 4 mg съдържа 157,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### Гусотра 6 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 6 mg перампанел (perampanel).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка от 6 mg съдържа 151,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### Гусотра 8 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 8 mg перампанел (perampanel).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка от 8 mg съдържа 149,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### Гусотра 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg перампанел (perampanel).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка от 10 mg съдържа 147,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### Гусотра 12 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 12 mg перампанел (perampnel).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка от 12 mg съдържа 145,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

### Гусотра 2 mg филмирани таблетки

Оранжева, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, гравирана с E275 от едната страна и „2“ от другата страна

### Гусотра 4 mg филмирани таблетки

Червена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, гравирана с E277 от едната страна и „4“ от другата страна

### Гусотра 6 mg филмирани таблетки

Розова, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, гравирана с E294 от едната страна и „6“ от другата страна

### Гусотра 8 mg филмирани таблетки

Виолетова, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, гравирана с E295 от едната страна и „8“ от другата страна

### Гусотра 10 mg филмирани таблетки

Зелена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, гравирана с E296 от едната страна и „10“ от другата страна

### Гусотра 12 mg филмирани таблетки

Синя, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, гравирана с E297 от едната страна и „12“ от другата страна

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Гусотра е показан за допълнително лечение на епилептични пристъпи с парциално начало с или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с епилепсия.

Гусотра е показан за допълнително лечение на първично генерализирани тонично-клонични припадъци при възрастни пациенти и юноши на възраст 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (вж. точка 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### *Възрастни и юноши*

Фусотра трябва да се титрира, в съответствие с индивидуалния отговор на пациента, за да се оптимизира баланса между ефикасност и поносимост.

Перампанел трябва да се приема през устата веднъж дневно преди лягане.

#### *Епилептични пристъпи с парциално начало*

Перампанел в дози 4 mg/ден до 12 mg/ден е с доказана ефективност при епилептични пристъпи с парциално начало.

Лечението с Фусотра трябва да се започва с доза 2 mg/ден. Дозата може да бъде повишавана въз основа на клиничния отговор и поносимостта с по 2 mg (или веднъж седмично, или на всеки 2 седмици, в зависимост от полуживота, както е описано по-долу) до поддържаща доза 4 mg/ден до 8 mg/ден. В зависимост от индивидуалния клиничен отговор и поносимостта при доза 8 mg/ден, дозата може да бъде повишена с по 2 mg/ден до 12 mg/ден. Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които не скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да бъдат титрирани на интервали не по-чести от 2 седмици. Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да бъдат титрирани на интервали не по-чести от 1 седмица.

#### *Първично генерализирани тонично-клонични припадъци*

Перампанел в доза до 8 mg/ден е с доказана ефективност при първично генерализирани тонично-клонични припадъци.

Лечението с Фусотра трябва да се започва с доза 2 mg/ден. Дозата може да бъде повишавана въз основа на клиничния отговор и поносимостта с по 2 mg (или веднъж седмично, или на всеки 2 седмици, в зависимост от полуживота, както е описано по-долу) до поддържаща доза до максимум 8 mg/ден. В зависимост от индивидуалния клиничен отговор и поносимостта при доза 8 mg/ден, дозата може да бъде повишена до 12 mg/ден, което може да е ефикасно при някои пациенти (вж. точка 4.4). Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които не скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да бъдат титрирани на интервали не по-чести от 2 седмици. Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да бъдат титрирани на интервали не по-чести от 1 седмица.

#### *Спиране*

Препоръчва се прекратяването да бъде направено постепенно, за да се минимизира потенциала за възобновяване на припадъците. Поради дългия полуживот и последващото бавно понижаване на плазмените концентрации обаче, перампанел може да се спре рязко, ако е абсолютно необходимо.

#### *Пропуснати дози*

Единична пропусната доза: Тъй като перампанел има дълъг полуживот, пациентът трябва да изчака и да приеме следващата доза, както е определено.

Ако е пропусната повече от една доза за продължителен период от по-малко от 5 полуживота (3 седмици за пациентите, които не приемат антиепилептични лекарства (АЕЛ), индуциращи метаболизма на перампанел, 1 седмица за пациенти, приемащи АЕЛ, индуциращи метаболизма на перампанел (вж. точка 4.5)), трябва да се има предвид повторно започване на лечението от последното дозово ниво.

Ако пациентът е спрял лечението с перампанел за продължителен период от повече от 5 полуживота, се препоръчва да се следват препоръките за начално дозиране, дадени по-горе.

#### *Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)*

Клиничните проучвания на Фусотра при епилепсия не включват достатъчен брой лица на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те отговарят различно от по-младите индивиди. Анализът на информацията за безопасност при 905 лекувани с перампанел пациенти в старческа възраст (при двойно-слепи проучвания, проведени при индикации, различни от епилепсия), не показва свързани с възрастта разлики в профила на безопасност. В комбинация с липсата на свързана с възрастта разлика в експозицията на перампанел, резултатите показват, че не се налага корекция на дозата при пациентите в старческа възраст. Перампанел трябва да се прилага с повишено внимание при хора в старческа възраст, като се вземе предвид възможността за лекарствено взаимодействие при пациенти, приемащи много лекарства (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане*

Корекция на дозата не се налага при пациенти с леко бъбречно увреждане. Не се препоръчва употребата при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или пациенти, подложени на хемодиализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Повишаването на дозата при пациентите с леко и умерено чернодробно увреждане трябва да е въз основата на клиничния отговор и на поносимостта. За пациентите с леко или умерено чернодробно увреждане дозирането може да започне с 2 mg. Дозата на пациентите трябва да се повишава с дози по 2 mg, не по-рано от всеки 2 седмици, въз основа на поносимостта и ефективността.

Дозата на перампанел при пациенти с леко и умерено увреждане не трябва да превишава 8 mg. Не се препоръчва употребата при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на перампанел при деца под 12-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Фусотра трябва да се приема като единична перорална доза преди лягане. Може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетката трябва да се гълта цяла, с чаша вода. Не трябва да се дъвче, раздробява или дели. Таблетките не могат да се разделят точно, тъй като няма делителна черта.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Суицидна идеация

Съобщават се случаи на суицидни идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти при няколко индикации. Метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва също малко повишение на риска от суицидни идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при перампанел.

Затова, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни идеация и поведение и трябва да се помисли за подходящо лечение. Пациентите (и болногледачите на пациентите) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация при поява на признаци на суицидни идеация или поведение.

## Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Във връзка с лечението с перампанел се съобщава (с неизвестна честота; вж. точка 4.8) за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или летални.

При назначаване на лечението пациентите трябва да бъдат осведомени за признаците и симптомите и да бъдат внимателно мониторираны за кожни реакции. Симптомите на DRESS обикновено включват, макар и не единствено и само, треска, обрив, свързан със засягането на други системи от органи, лимфаденопатия, отклонения в показателите за чернодробната функция и еозинофилия. Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност, като например треската и лимфаденопатията, може да се наблюдават дори без видим обрив. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за такива реакции, перампанел трябва незабавно да се спре и да се обмисли алтернативно лечение (както е подходящо).

## Нарушения на нервната система

Перампанел може да причини замаяност и сънливост и затова може да повлияе способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.7).

## Перорални контрацептиви

В дози 12 mg/ден Фусотра може да понижи ефективността на съдържащите прогестерон хормонални контрацептиви. В тези случаи се препоръчват допълнителни нехормонални форми на контрацепция, при употреба на Фусотра (вж. точка 4.5).

## Падания

Има повишен риск от падане, особено при хора в старческа възраст. Основната причина не е ясна.

## Агресия

Съобщава се за агресивно и враждебно поведение при пациенти, получаващи терапия с перампанел. В клинични изпитвания, при пациенти, лекувани с перампанел, се съобщават агресия, гняв и раздразнителност, по-често при по-високи дози. Повечето от съобщаваните реакции при пациентите са леки до умерени и отшумяват спонтанно или след корекция на дозата. При някои пациенти обаче се наблюдават мисли за причиняване на вреда на други хора, физическо нападение или заплашително поведение (< 1% в клиничните проучвания с перампанел). Пациентите и болногледачите трябва да бъдат посъветвани незабавно да уведомят медицински специалист, ако забележат значителни промени в настроението или поведението. Дозата перампанел трябва да бъде намалена, ако възникнат такива симптоми, и трябва да бъде спряна незабавно, ако симптомите са тежки.

## Потенциал за злоупотреба

При пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества трябва да се подхожда с повишено внимание и пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на злоупотреба с перампанел.

## Съпътстващи антиепилептични лекарствени продукти, индуциращи CYP 3A

Степента на отговор след добавяне на фиксирани дози перампанел е по-ниска, когато пациентите получават едновременно индуциращи CYP3A антиепилептични лекарствени продукти (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин), в сравнение със степента на отговор при пациенти, които получават едновременно неиндуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти. Отговорът на пациентите трябва да се наблюдава, когато се преминава от

съпътстващи неиндуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти на индуциращи ензим лекарствени продукти и обратно. В зависимост от индивидуалния клиничен отговор и поносимостта, дозата може да се увеличава или намалява с по 2 mg наведнъж (вж. точка 4.2).

#### Други съпътстващи (неантиепилептични) лекарствени продукти, индуциращи или инхибиращи цитохром P450

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за поносимост и клиничен отговор, когато се добавят или спират индуктори или инхибитори на цитохром P450, тъй като плазмените нива на перампанел може да се понижат или повишат; може да се наложи съответна корекция на дозата перампанел.

Фусотра съдържа лактоза и затова пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Фусотра не се счита за силен индуктор или инхибитор на цитохром P450 или UGT ензимите (вж. точка 5.2).

#### Перорални контрацептиви

При здрави жени, получаващи 12 mg (но не 4 или 8 mg/ден) за 21 дни, едновременно с комбиниран перорален контрацептив, е доказано, че Фусотра намалява експозицията на левоноргестрел (средните стойности на  $C_{max}$  и AUC се понижават с по 40% всяка). AUC на етинилестрадиол не се повлиява от Фусотра 12 mg, докато  $C_{max}$  се понижава с 18%. Затова, трябва да се има предвид възможността за понижена ефикасност на съдържащите прогестерон перорални контрацептиви при жени, които имат нужда от Фусотра 12 mg/ден, и трябва да се използва допълнителен надежден метод за контрацепция (вътрематочно изделие (ВМИ), кондом) (вж. точка 4.4).

#### Взаимодействия между Фусотра и други антиепилептични лекарствени продукти

Възможните взаимодействия между Фусотра (до 12 mg веднъж дневно) и други антиепилептични лекарства (АЕЛ) са определени при клинични проучвания и оценени при популационен ФК анализ от четири сборни проучвания фаза 3, включващи пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало и първично генерализирани тонично-клонични припадъци. Ефектът от тези взаимодействия върху средната стационарна концентрация е обобщен в следната таблица.

АЕЛ едновременно приложено	Влияние на АЕЛ върху концентрацията на Фусотра	Влияние на Фусотра върху концентрацията на АЕЛ
Карбамазепин	2,75 пъти понижение	<10% понижение
Клобазам	Не оказва влияние	<10% понижение
Клоназепам	Не оказва влияние	Не оказва влияние
Ламотрижин	Не оказва влияние	<10% понижение
Леветирацетам	Не оказва влияние	Не оказва влияние
Оскарбазепин	1,9 пъти понижение	35% повишение <sup>1)</sup>
Фенобарбитал	Не оказва влияние	Не оказва влияние
Фенитоин	1,7 пъти понижение	Не оказва влияние
Топирамат	19% понижение	Не оказва влияние
Валпроева киселина	Не оказва влияние	<10% понижение
Зонизамид	Не оказва влияние	Не оказва влияние

1) Активният метаболит монохидроксикарбазепин не е оценяван.

За някои антиепилептични лекарства, известни като ензимни индуктори на CYP450 3A (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин), е доказано, че повишават клирънса на перампанел и следователно понижават плазмените концентрации на перампанел. И обратно, може да се очаква, че преустановяването на съпътстващо лечение с ензимен индуктор на CYP450 3A повишава плазмените концентрации на перампанел и може да се наложи понижаване на дозата.

Карбамазепин, известен мощен ензимен индуктор, понижават нивата на перампанел с две-трети при проучване върху здрави лица.

Подобен резултат се наблюдава при популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи перампанел до 12 mg/ден и пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден при плацебо-контролирани клинични изпитвания. Общият клирънс на Фусотра се повишава, когато се прилага с карбамазепин (2,75 пъти), фенитоин (1,7 пъти) и окскарбазепин (1,9 пъти), които са известни индуктори на ензимите на метаболизма (вж. точка 5.2). Този ефект трябва да се има предвид и да се контролира, когато тези антиепилептични лекарства се прибавят или оттеглят от терапевтичния режим на пациента.

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи Фусотра в доза до 12 mg/ден, при плацебо-контролирани клинични изпитвания, Фусотра не повлиява в клинично значимо обичайния клирънс на клоназепам, леветирацетам, фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонизамид, карбамазепин, клобазам, ламотрижин и валпроева киселина, при най-високата оценена доза перампанел (2 mg/ден).

При фармакокинетичния анализ на популацията с епилепсия, перампанел понижават клирънса на окскарбазепин с 26%. Окскарбазепин се метаболизира бързо от цитозолен редуктазен ензим до активния метаболит, монохидроксикарбазепин. Ефектът на перампанел върху концентрациите на монохидроксикарбазепин не е известен.

Перампанел се дозира до клиничен ефект, независимо от другите АЕЛ.

#### Ефект на перампанел върху субстратите на CYP3A

При здрави индивиди, Фусотра (6 mg веднъж дневно за 20 дни), намалява AUC на мидазолам с 13%. Не може да се изключи по-голямо намаление на експозицията на мидазолам (или други чувствителни субстрати на CYP3A), при по-високи дози на Фусотра.



### Ефект на индукторите на цитохром Р450 върху фармакокинетиката на перампанел

Очаква се, мощни индуктори на цитохром Р450 като рифампицин и хиперикум, да понижават концентрациите на перампанел и потенциалът за по-високи плазмени концентрации на реактивните метаболити в тяхно присъствие не е изключен. Доказано е, че фелбамат понижават концентрациите на някои лекарствени продукти и може също да понижи концентрациите на перампанел.

### Ефект на инхибиторите на цитохром Р450 върху фармакокинетиката на перампанел

При здрави индивиди, инхибиторът на СYP3A4 кетоназол (400 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни), увеличава AUC на перампанел с 20% и удължава полуживота на перампанел с 15% (67,8 ч. спрямо 58,4 ч). Не може да бъдат изключени и по-значителни ефекти, когато перампанел се комбинира с инхибитор на СYP3A с по-дълъг полуживот от кетоназол или когато инхибиторът се дава за по-продължително лечение.

### *Леводопа*

При здрави индивиди, Фусопра (4 mg веднъж дневно за 19 дни), няма ефект върху  $C_{max}$  или AUC на леводопа.

### Алкохол

Ефектите на перампанел върху задачите, изискващи бдителност и будност, като способността за шофиране, са адитивни или супра-адитивни към ефектите на самия алкохол, което е доказано при фармакокинетично проучване за взаимодействие при здрави индивиди. Многократното дозиране на перампанел 12 mg/ден повишава нивата на гняв, обърканост и депресия, оценени чрез 5-точковата скала за Профил на настроението (вж. точка 5.1). Тези ефекти се наблюдават също, когато Фусопра се използва в комбинация с други супресори на централната нервна система (ЦНС).

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти в юношеска възраст, в клинични проучвания фаза 3, не се откриват значими разлики между тази популация и общата популация.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал и контрацепция при мъже и жени

Фусопра не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен в случай на категорична необходимост.

### Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на перампанел при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенни ефекти при плъхове или зайци, но при плъхове се наблюдава ембриотоксичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Фусопра не се препоръчва по време на бременност.

### Кърмене

Проучванията при лактиращи плъхове показват екскреция на перампанел и/или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не е известно дали перампанел се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови / не се приложи

терапията с Гусотра, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### Фертилитет

При проучването за фертилитет при плъхове се наблюдават продължителни или нередовни естрални цикли при високи дози (30 mg/kg) при женски индивиди, но тези промени не повлияват фертилитета и ранното ембрионално развитие. Няма ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Ефектът на перампанел върху човешкия фертилитет не е установен.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Гусотра повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Перампанел може да причини замаяност и сънливост и затова може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Пациентите се съветват да не шофират, да не работят със сложни машини и да не участват в други потенциално опасни дейности, докато не е известно дали перампанел повлиява способността им да извършват тези задачи (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила за безопасност

При всички контролирани и неконтролирани изпитвания при пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, 1639 пациенти са получили перампанел, 1147 от които са лекувани за 6 месеца и 703 – за повече от 12 месеца.

В контролираното и неконтролираното изпитване при пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, 114 пациенти получават перампанел, от които 68 са лекувани в продължение на 6 месеца, а 36 за по-дълго от 12 месеца.

Нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението:

При контролираните фаза 3 клинични изпитвания при епилептични пристъпи с парциално начало, честотата на прекратяване в резултат на нежелани реакции е била 1,7%, 4,2% и 13,7% при пациенти, рандомизирани да получават перампанел в препоръчителни дози съответно 4 mg, 8 mg и 12 mg/ден и 1,4% при пациенти, рандомизирани да получават плацебо. Нежеланите реакции, водещи най-често ( $\geq 1\%$  в цялата група на перампанел и повече от плацебо) до прекратяване на лечението са замаяност и сънливост.

В контролираното клинично изпитване фаза 3, при първично генерализирани тонично-клонични припадъци, процентът на прекратяване в резултат на нежелана реакция е 4,9% при пациентите, рандомизирани да получават перампанел 8 mg, и 1,2% при пациентите, рандомизирани да получават плацебо. Нежеланата реакция, най-често водеща до прекратяване ( $\geq 2\%$  в групата на перампанел и повече отколкото при плацебо), е замаяност.

##### Постмаркетингова употреба

Във връзка с лечението с перампанел се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу, нежеланите реакции, които са били установени въз основа на прегледа на пълната база данни за безопасност от клиничните проучвания с Гусотра, са изброени по системно-органни класове и по честота. Използвана е следната конвенция за класификация на нежеланите реакции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка категория по честота, нежеланите реакции се представят по реда на намаляване на сериозността.

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Понижен апетит Повишен апетит		
<b>Психични нарушения</b>		Агресия Гняв Тревожност Обърканост	Суицидна идеация Опит за самоубийство	
<b>Нарушения на нервната система</b>	Замаяност Сомнолентност	Атаксия Дизартрия Нарушение на равновесието Раздразнимост		
<b>Нарушения на очите</b>		Диплопия Замъглено виждане		
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>		Вертиго		
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Гадене		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Болка в гърба		
<b>Общи нарушения</b>		Нарушения на походката Умора		
<b>Изследвания</b>		Надаване на тегло		
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>		Падане		

\* Вижте точка 4.4

#### Педиатрична популация

Въз основа на базата данни от клинични изпитвания със 196 юноши, изложени на перампанел в двойно-слепи проучвания за епилептични пристъпи с парциално начало и първично генерализирани тонично-клонични припадъци, профилът на безопасност при юношите е подобен на този при възрастните с изключение на агресия, която се наблюдава по-често при юношите, отколкото при възрастните.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Клиничният опит с предозирането на перампанел при хора е ограничен. В едно съобщение на умишлено предозиране, което вероятно е в резултат на доза 264 mg, пациентът е получил промени в психичното състояние, възбуда и агресивно поведение и се е възстановил без последствия. Няма наличен специфичен антидот за ефектите на перампанел. Показани са общи поддържащи грижи за пациента, включително мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента. С оглед на дългия му полуживот, ефектите, причинени от перампанел, могат да бъдат продължителни. Поради ниския бъбречен клирънс е малко вероятно специалните интервенции като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия да са от полза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX22

#### Механизъм на действие

Перампанел е първият от класа, селективен, неконкурентен антагонист на йонотропния рецептор за глутамат на  $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионова киселина (AMPA), върху постсинаптичните неврони. Глутаматът е основният възбуждащ невротрансмитер в централната нервна система и е включен в редица неврологични заболявания, причинени от невронална свръхвъзбудимост. Приема се, че активирането на AMPA рецепторите от глутамата е отговорно за най-бързото възбудно синаптично провеждане в мозъка. При *in vitro* проучвания, перампанел не се конкурира с AMPA за свързване с AMPA рецептора, но свързването с перампанел се измества от неконкурентните AMPA рецепторни антагонисти, което показва, че перампанел е неконкурентен AMPA рецепторен антагонист. *In vitro*, перампанел инхибира AMPA-индуцираното (но не NMDA-индуцираното) повишение на вътреклетъчния калций. *In vivo*, перампанел значително удължава латентността на гърчовете при модел на AMPA-индуцирани гърчове.

Окончателното изясняване на точният механизъм, чрез който перампанел проявява своите антиепилептични ефекти при хора, предстои.

#### Фармакодинамични ефекти

Извършен е фармакокинетичен-фармакодинамичен (ефикасност) анализ, въз основа на сборните данни от 3 изпитвания за ефикасност за епилептични пристъпи с парциално начало. Освен това е извършен и фармакокинетичен-фармакодинамичен (ефикасност) анализ в едно проучване за ефикасност при първично генерализирани тонично-клонични припадъци. И при двата анализа експозицията на перампанел корелира с понижението на честотата на гърчовете.

#### Психомоторна функция

Единичната и многократните дози 8 mg и 12 mg нарушават психомоторната функция при здрави доброволци, в зависимост от дозата. Ефектите на перампанел върху сложните задачи,

като способност за шофиране са адитивни или супра-адитивни към увреждащите ефекти на алкохола. Показателите за психомоторната функция се връщат до изходното ниво до 2 седмици след прекратяване приема на перампанел.

#### *Когнитивна функция*

При проучване при здрави доброволци, оценяващо ефектите на перампанел върху бдителността и паметта, чрез използване на стандартна батерия от тестове, не са открити ефекти на перампанел след единична и многократни дози перампанел до 12 mg/ден.

При едно плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти в юношеска възраст, не се наблюдават значими когнитивни промени при перампанел в сравнение с плацебо, измерени с глобалния когнитивен скор по системата на когнитивни изследвания при лекарствата (Cognitive Drug Research, CDR). В откритото продължение не се наблюдават значими промени в глобалния скор по системата на CDR след 52 седмици лечение с перампанел (вж. точка 5.1 Педиатрична популация).

#### *Бдителност и настроение*

Нивата на бдителност (събуденост) се понижават, в зависимост от дозата при здрави индивиди, получили перампанел от 4 до 12 mg/ден. Настроението се влошава само след прилагане на доза 12 mg/ден, като промените в настроението са малки и отразяват общото понижаване на бдителността. Многократното приложение на перампанел 12 mg/ден също засилва ефектите на алкохола върху будността и бдителността, повишава нивата на гняв, обърканост и депресия, оценени по 5-точковата скала за Профил на настроението.

#### *Сърдечна електрофизиология*

Перампанел не удължава QTc интервала, когато се прилага в дневни дози до 12 mg/ден, и няма свързан с дозата или клинично значим ефект върху продължителността на QRS.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Епилептични пристъпи с парциално начало*

Ефикасността на перампанел при епилептични пристъпи с парциално начало е установена при три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многоцентрови изпитвания с допълнителна терапия за 19 седмици при възрастни пациенти и юноши. Пациентите са имали епилептични пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация и не са имали достатъчен контрол с едно до три съпътстващи АЕЛ. По време на 6-седмичния изходен период, пациентите трябва да имат не повече от пет припадъка, с период без припадъци от повече от 25 дни. При тези три изпитвания, пациентите са имали средна продължителност на епилепсията приблизително 21,06 години. Между 85,3% и 89,1% от пациентите са приемали комбинация от две или три съпътстващи АЕЛ, със или без едновременна стимулация на нервус вагус.

Две проучвания (проучвания 304 и 305), сравняват дози перампанел от 8 и 12 mg/ден с плацебо, а третото проучване (проучване 306), сравнява дози перампанел от 2, 4 и 8 mg/ден с плацебо. И при трите проучвания, след 6-седмична изходна фаза за установяване на изходната честота на припадъците преди рандомизирането, участниците са рандомизирани и титрирани до достигане на рандомизираната доза. По време на титрационната фаза, и при трите проучвания, лечението е било започнато с доза 2 mg/ден, която е повишавана на седмица по 2 mg/ден до достигане на таргетната доза. Участниците, получили непоносими нежелани събития, е можело да останат на същата доза или дозата им да бъде намалена до предходната поносима доза. И при трите проучвания, титрационната фаза е била последвана от поддържаща фаза, която е продължила 13 седмици, през която пациентите е трябвало да останат на постоянна доза перампанел.

50% от сборните нива на отговор са плацебо – 19%, 4 mg – 29%, 8 mg – 35% и 12 mg – 35%. Наблюдава се статистически значим ефект върху понижението на 28-дневната честота на припадъците (от изходната до лечебната фаза), в сравнение с плацебо групата, при лечението с перампанел в дози 4 mg/ден (Проучване 306), 8 mg/ден (Проучвания 304, 305 и 306), и 12 mg/ден (Проучвания 304 и 305). Ниво на отговор 50% в групите на 4 mg, 8 mg и 12 mg е

съответно 23,0%, 31,5% и 30,0% в комбинация с ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти и 33,3%, 46,5% и 50,0%, когато перампанел се дава в комбинация с ензим-неиндуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Тези проучвания показват, че еднократното дневно приложение на перампанел в дози 4 mg до 12 mg, като допълнително лечение при тази популация, е значително по-ефикасно, от плацебо.

Данните от плацебо-контролираните проучвания показват, че подобрение в контрола на припадъците се наблюдава с еднократната дневна доза перампанел 4 mg и тази полза се засилва с повишаване на дозата до 8 mg/ден. При общата популация не се наблюдава полза по отношение на ефикасността при доза 12 mg, в сравнение с доза 8 mg. При някои пациенти, които понасят дозата 8 mg и когато клиничният отговор към тази доза е недостатъчен, се наблюдава полза при доза 12 mg. Клинично значимо понижение на честотата на припадъците, в сравнение с плацебо, се постига още в началото на втората седмица на приложение, когато пациентите постигат дневна доза 4 mg.

1,7 до 5,8% от пациентите на перампанел в клиничните изпитвания са без припадъци през 3-месечния период на поддържане в сравнение с 0% - 1,0% от пациентите на плацебо.

#### *Открито разширено проучване*

Деветдесет и седем процента от пациентите, завършили рандомизираните изпитвания при пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, са включени в открито разширено проучване (n=1186). Пациентите от рандомизираното изпитване, преминават на перампанел за 16 седмици, последвано от дългосрочен период на поддържане ( $\geq 1$  година). Средната дневна доза е била 10,05 mg.

#### *Първично генерализирани тонично-клонични припадъци*

Перампанел като допълнителна терапия при пациенти на 12-годишна възраст и по-големи с идиопатична генерализирана епилепсия, получаващи първично генерализирани тонично-клонични припадъци, е използвана при едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (Проучване 332). Подходящите пациенти на стабилна доза 1 до 3 АЕЛ, получаващи най-малко 3 първично генерализирани тонично-клонични припадъка по време на 8-седмичния начален период, са рандомизирани или на перампанел, или на плацебо. Популацията включва 164 пациенти (перампанел N=82, плацебо N=82). Пациентите са титрирани в продължение на четири седмици до таргетна доза 8 mg дневно или най-високата толерирана доза и лекувани в продължение на още 13 седмици на последното постигнато дозово ниво в края на периода на титриране. Общият период на лечение е 17 седмици. Проучваното лекарство се дава веднъж дневно.

Ниво на отговор 50% при първично генерализираните тонично-клонични припадъци по време на периода на поддържане е значително по-високо в групата на перампанел (58,0%) отколкото в групата на плацебо (35,8%),  $P=0,0059$ . Ниво на отговор 50% е 22,2% в комбинация с индуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти и 69,4%, когато перампанел се дава в комбинация с неиндуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти. Броят на пациентите на перампанел, приемащи индуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти, е малък (n = 9). Медианата на процентната промяна в честотата на първично генерализираните тонично-клонични припадъци за 28 дни по време на периодите на титриране и поддържане (комбинирано) в сравнение с преди рандомизирането, е по-голяма при перампанел (-76,5%) отколкото при плацебо (-38,4%),  $P<0,0001$ . През 3-месечния период на поддържане 30,9% (25/81) от пациентите на перампанел в клиничните изпитвания са без ПГТК припадъци през 3-месечния период на поддържане в сравнение с 12,3% (10/81) на плацебо.

#### *Други подвидове идиопатични генерализирани припадъци*

Ефикасността и безопасността на перампанел при пациенти с миоклонични припадъци не са установени. Наличните данни са недостатъчни, за да се направят каквито и да било заключения. Ефикасността на перампанел за лечението на абсанси не е доказана. В проучване 332, при пациенти с ПГТК припадъци, които имат също и едновременни миоклонични припадъци, липса на припадъци е постигната при 16,7% (4/24) от пациентите на

перампанел в сравнение с 13,0% (3/23) при пациентите на плацебо. При пациентите с едновременни абсанси липса на припадъци е постигната при 22,2% (6/27) от пациентите на перампанел в сравнение с 12,1% (4/33) на плацебо. Липса на всякакви припадъци е постигната при 23,5% (19/81) от пациентите на перампанел в сравнение с 4,9% (4/81) от пациентите на плацебо.

#### *Открита фаза на разширение*

От 140 пациенти, завършили Проучване 332, 114 пациенти (81,4%) започват фазата на разширение. Пациентите от рандомизираното изпитване са прехвърлени на перампанел в продължение на 6 седмици, последвано от дългосрочен период на поддръжане ( $\geq 1$  година). Във фазата на разширение 73,7% от пациентите имат модална дневна доза перампанел по-висока от 4 до 8 mg/ден, а 16,7% имат модална дневна доза по-висока от 8 до 12 mg/ден. Наблюдавано е намаление на честотата на ПГТК припадъци от най-малко 50% при 65,9% от пациентите след 1 година лечение по време на фазата на разширение (по отношение на честотата на припадъците им в изходната фаза преди перампанел). Тези данни са съвместими с данните за процентната промяна в честотата на припадъците и показват, че нивото на отговори 50% при ПГТК е общо взето стабилно във времето приблизително от седмица 26 до края на 2-рата година. Подобни резултати се наблюдават, когато се прави оценка във времето на всичките припадъци и абсанси спрямо миоклоничните припадъци.

#### *Преминаване към монотерапия*

В едно ретроспективно проучване на клиничната практика 51 пациенти с епилепсия, които получават перампанел като допълнително лечение, преминават на монотерапия с перампанел. Повечето от тези пациенти имат анамнеза за епилептични пристъпи с парциално начало. От тях 14 пациенти (27%) се връщат към допълнителното лечение през следващите месеци. Тридесет и четири (34) пациенти са проследени в продължение на най-малко 6 месеца, а от тях 24 пациенти (71%) остават на монотерапия с перампанел за най-малко 6 месеца. Десет (10) пациенти са проследени за най-малко 18 месеца, а от тях 3 пациенти (30%) остават на монотерапия с перампанел за най-малко 18 месеца.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Фусотра в една или повече подгрупи на педиатричната популация при резистентна на лечение епилепсия (свързани с локализацията и свързани с възрастта епилептични синдроми) (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба при юноши).

Трите основни двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 включват 143 юноши на възраст между 12 и 18 години. Резултатите при тези юноши са сходни с тези, наблюдавани при популацията възрастни.

Проучване 332 включва 22 юноши на възраст между 12 и 18 години. Резултатите при тези юноши са подобни на наблюдаваните при популацията възрастни.

Проведено е едно 19-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с фаза на открито разширение (Проучване 235) за оценка на краткосрочните ефекти на Фусотра върху когнитивните функции (целиви дозов диапазон от 8 до 12 mg веднъж дневно) като допълнителна терапия при 133 пациенти в юношеска възраст (Фусотра n=85, плацебо n=48) от 12 до под 18 години с неадекватно контролирани епилептични припадъци с парциално начало. Когнитивната функция е оценена посредством глобалния когнитивен t-скор по системата на когнитивни изследвания при лекарствата (CDR), представляващ композитен скор, получен от 5 области, изследващи силата на вниманието, продължителността на вниманието, качеството на епизодичната вторична памет, качеството на работната памет и скоростта на паметта. Средната промяна (SD) от изходното ниво до края на двойносляпото лечение (19 седмици) според глобалния когнитивен t-скор по системата на CDR е 1,1 (7,14) в групата на плацебо и (минус) – 1,0 (8,86) в групата на перампанел с разлика между групите на лечение в средните стойности по метода на най-малките квадрати (95% CI) = (минус) -2,2 (-5,2, 0,8). Няма статистически значима

разлика между групите на лечение ( $p = 0,145$ ). Глобалните когнитивни t-скорове по системата на CDR за плацебо и перампанел са съответно 41,2 (10,7) и 40,8 (13,0) на изходно ниво. За пациенти с перампанел в откритото разширение ( $n = 112$ ) средната промяна (SD) от изходното ниво до края на откритото лечение (52 седмици) в глобалния когнитивен t-скор по системата на CDR е (минус) -1,0 (9,91). Тази промяна не е статистически значима ( $p = 0,96$ ). След максимум 52 седмици лечение с перампанел ( $n = 114$ ) не се наблюдава ефект върху растежа на костите. Не се наблюдава ефект върху теглото, ръста и половото развитие след максимум 104 седмици на лечение ( $n = 114$ ).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на перампанел е проучвана при здрави възрастни индивиди (диапазон от 18 до 79 години), възрастни и юноши с епилептични пристъпи с парциално начало и първично генерализирани тонично-клонични припадъци, възрастни с болест на Parkinson, възрастни с диабетна невропатия, възрастни с множествена склероза и индивиди с чернодробно увреждане.

### Абсорбция

Перампанел се абсорбира бързо след перорално приложение, без данни за значителен метаболизъм при първо преминаване. Едновременното приложение на перампанел таблетки с храна с високо съдържание на мазнини не повлиява пиковата плазмена експозиция ( $C_{max}$ ) или общата експозиция ( $AUC_{0-inf}$ ) на перампанел.  $T_{max}$  се забавя приблизително с 1 час в сравнение с приложението на гладно.

### Разпределение

Данните от *in vitro* проучванията показват, че перампанел се свързва приблизително 95% с плазмените белтъци.

*In vitro* проучванията показват, че перампанел не е субстрат или значим инхибитор на транспортиращите органични аниони полипептиди (ОАТР) 1В1 и 1В3, транспортерите на органични аниони (ОАТ) 1, 2, 3, и 4, транспортерите на органични катиони (ОСТ) 1, 2, и 3, и ефлукс-транспортерите на Р-гликопротеин и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

### Биотрансформация

Перампанел се метаболизира в значителна степен чрез първично окисление и последващо глюкурониране. Метаболизмът на перампанел се медира главно от СYP3А въз основа на резултатите от клинично проучване при здрави доброволци, на които е приложен радиомаркиран перампанел, подкрепени от *in vitro* проучванията, използващи рекомбинантни човешки СYP ензими и човешки чернодробни микрозомни.

След приложение на радиомаркиран перампанел, се наблюдават само следи от метаболити на перампанел в плазмата.

### Елиминиране

След приложение на доза радиомаркиран перампанел или на 8 здрави възрастни, или на индивиди в старческа възраст, приблизително 30% от общата радиоактивност се открива в урината, а 70% във фецеса. В урината и фецеса, общата радиоактивност се състои основно от смес от метаболити на окислението и конюгирането. При популационния фармакокинетичен анализ на сборни данни от 19 проучвания фаза 1, средният полуживот  $t_{1/2}$  на перампанел е 105 часа. При дозиране в комбинация с мощния индуктор на СYP3А карбамазепин, средният  $t_{1/2}$  е 25 часа.



## Линейност/нелинейност

При здрави индивиди, плазмените концентрации на перампанел се повишават правопрпорционално на приложените дози за границите от 2 до 12 mg. При популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи перампанел в доза до 12 mg/ден и пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден, при плацебо-контролираните клинични изпитвания, се открива линейна зависимост между дозата и плазмените концентрации на перампанел.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на перампанел след единична доза 1 mg е оценена при 12 индивида с леко и умерено чернодробно увреждане (съответно степен А и В по Child-Pugh), в сравнение с 12 здрави, демографски съответни индивиди. Средният привиден клирънс на несвързания перампанел при пациенти с леко увреждане е 188 ml/min, спрямо 338 ml/min при съответните контроли, а при индивидите с умерено увреждане е 120 ml/min, спрямо 392 ml/min при съответните контроли. Полуживотът  $t_{1/2}$  е по-дълъг при тези с леко увреждане (306 часа, спрямо 125 часа) и с умерено увреждане (295 часа, спрямо 139 часа), в сравнение със съответните здрави индивиди.

### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на перампанел не е била официално оценявана при пациенти с бъбречно увреждане. Перампанел се елиминира почти изцяло чрез метаболизма, последван от бърза екскреция на метаболитите, като в плазмата се откриват само следи от метаболитите на перампанел. При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, с креатининов клирънс в диапазона от 39 до 160 ml/min и получаващи перампанел в доза до 12 mg/ден, при плацебо-контролираните клинични проучвания, клирънсът на перампанел не се повлиява от креатининовия клирънс. При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден при едно плацебо-контролирано клинично проучване, клирънсът на перампанел не се повлиява от креатининовия клирънс на изходното ниво.

### *Пол*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи перампанел в доза до 12 mg/ден, и пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден при плацебо-контролирани клинични изпитвания, клирънсът на перампанел при жени (0,54 l/час) е с 18% по-нисък отколкото при мъже (0,66 l/час).

### *Старческа възраст (65 и повече години)*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало (възрастов диапазон от 12 до 74 години) и първично генерализирани тонично-клонични припадъци (възрастов диапазон от 12 до 58 години) и получаващи перампанел в доза до 8 или 12 mg/ден, при плацебо-контролирани клинични изпитвания, не се открива значим ефект на възрастта върху клирънса на перампанел. Не се смята, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

### *Педиатрична популация*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти в юношеска възраст, сборен от клинични проучвания фаза 2 и 3, не се откриват значими разлики между тази популация и общата популация.

## Проучвания за лекарствени взаимодействия

### *In vitro* изследване на лекарствените взаимодействия

#### *Инхибиране на ензими на лекарствения метаболизъм*

В човешки чернодробни микросоми, от основните чернодробни CYP и UGT ензими, перампанел (30 µmol/l) има слаб инхибиторен ефект върху CYP2C8 и UGT1A9.

#### *Индукция на ензими на лекарствения метаболизъм*

В сравнение с позитивни контроли (включително фенобарбитал, рифампицин), за перампанел е доказано, че от основните чернодробни CYP и UGT ензими в култивирани човешки хепатоцити, индуцира слабо CYP2B6 (30 µmol/l) и CYP3A4/5 ( $\geq 3$  µmol/l).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

При проучването за фертилитет при плъхове, се наблюдават удължени и нередовни естрални цикли, при максималната поносима доза (30 mg/kg) при женските животни. Тези промени обаче, не повлияват фертилитета и ранното ембрионално развитие. Няма ефекти върху фертилитета при мъжки животни.

Екскрецията в млякото е определена при плъхове, на 10-тия ден след раждането. Пикови нива се достигат на първия час и са 3,65 пъти по-високи от нивата в плазмата.

При проучването за токсичност върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, се наблюдават патологично раждане и кърмене, при токсични за майката дози, като броят на мъртвородените в поколението се увеличава. Поведенческото и репродуктивното развитие на поколението не се засяга, но някои параметри на физическото развитие показват известно забавяне, което вероятно е вторично на фармакологично обусловените ефекти на перампанел върху ЦНС. Преминаването през плацентата е сравнително ниско; 0,09% или по-малко от приложената доза се открива във фетуса.

Неклиничните данни показват, че перампанел не е генотоксичен и няма канцерогенен потенциал. Приложението на максимално поносимите дози на плъхове и маймуни, води до фармакологично обусловени клинични признаци от страна на ЦНС и понижено терминално телесно тегло. При клинично патологичните и хистопатологичните изследвания не се откриват промени, които да се дължат директно на перампанел.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Фусомпра 2 mg, 4 mg филмирани таблетки

##### Ядро

Лактоза монохидрат

Хидроксипропил целулоза, частично заместена

Повидон К-29/32

Магнезиев стеарат (E470b)

#### Фусомпра 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg филмирани таблетки

Ядро

Лактоза монохидрат  
Хидроксипропил целулоза, частично заместена  
Повидон К-29/32  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат (E470b)

Фусопра 2 mg филмирани таблетки

Филмово покритие

Хипромелоза 2910  
Талк  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

Фусопра 4 mg филмирани таблетки

Филмово покритие

Хипромелоза 2910  
Талк  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)

Фусопра 6 mg филмирани таблетки

Филмово покритие

Хипромелоза 2910  
Талк  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)

Фусопра 8 mg филмирани таблетки

Филмово покритие

Хипромелоза 2910  
Талк  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)  
Железен оксид, черен (E172)

Фусопра 10 mg филмирани таблетки

Филмово покритие

Хипромелоза 2910  
Талк  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)  
FD&C Син #2 индигокармин алуминиев лак (E132)

## Фусопра 12 mg филмирани таблетки

### Филмово покритие

Хипромелоза 2910

Талк

Макрогол 8000

Титанов диоксид (E171)

FD&C Син #2 индигокармин алуминиев лак (E132)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

5 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/алуминиеви блистери

### Фусопра 2 mg филмирани таблетки

Опаковка по 7, само за първата седмица на приложение, 28 и 98

### Фусопра 4 mg филмирани таблетки

4 mg – опаковки по 7, 28, 84 и 98

### Фусопра 6 mg филмирани таблетки

6 mg – опаковки по 7, 28, 84 и 98

### Фусопра 8 mg филмирани таблетки

8 mg – опаковки по 7, 28, 84 и 98

### Фусопра 10 mg филмирани таблетки

10 mg – опаковки по 7, 28, 84 и 98

### Фусопра 12 mg филмирани таблетки

12 mg – опаковки по 7, 28, 84 и 98

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way, Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Обединено кралство  
тел.: +44 (0)208 600 1400  
факс: +44 (0)208 600 1401  
имейл: EUmedinfo@eisai.net

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/776/001-023

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23/07/2012  
Дата на последно подновяване: 6 април 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фусомпра 0,5 mg/ml перорална суспензия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 0,5 mg перампанел (perampanel).

Всяка бутилка от 340 ml съдържа 170 mg перампанел (perampanel).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 175 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла до почти бяла суспензия

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Фусомпра е показан за допълнително лечение на епилептични пристъпи с парциално начало с или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с епилепсия.

Фусомпра е показан за допълнително лечение на първично генерализирани тонично-клонични припадъци при възрастни пациенти и юноши на възраст 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Фусомпра трябва да се титрира, в съответствие с индивидуалния отговор на пациента, за да се оптимизира баланса между ефикасност и поносимост.

Перампанел суспензия трябва да се приема през устата веднъж дневно преди лягане.

Може да се приема с или без храна, но за предпочитане винаги при едни и същи условия.

Смяната на лекарствените форми таблетки и суспензия трябва да става предпазливо (вж. точка 5.2).

#### *Епилептични пристъпи с парциално начало*

Перампанел в дози 4 mg/ден до 12 mg/ден е с доказана ефективност при епилептични пристъпи с парциално начало.

Лечението с Фусомпра трябва да се започва с доза 2 mg/ден (4 ml/ден). Дозата може да бъде повишавана въз основа на клиничния отговор и поносимостта с по 2 mg (4 ml) (или веднъж седмично, или на всеки 2 седмици, в зависимост от полуживота, както е описано по-долу) до поддържаща доза 4 mg/ден (8 ml/ден) до 8 mg/ден (16 ml/ден). В зависимост от индивидуалния клиничен отговор и поносимостта при доза 8 mg/ден (16 ml/ден), дозата може да бъде повишена с по 2 mg/ден (4 ml/ден) до 12 mg/ден (24 ml/ден). Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които не скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да

бъдат титрирани на интервали не по-чести от 2 седмици. Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да бъдат титрирани на интервали не по-чести от 1 седмица.

#### *Първично генерализирани тонично-клонични припадъци*

Перампанел в доза до 8 mg/ден е с доказана ефективност при първично генерализирани тонично-клонични припадъци.

Лечението с Фусотра трябва да се започва с доза 2 mg/ден (4 ml/ден). Дозата може бъде повишавана въз основа на клиничния отговор и поносимостта с по 2 mg (4 ml) (или веднъж седмично, или на всеки 2 седмици, в зависимост от полуживота, както е описано по-долу) до поддържаща доза до максимум 8 mg/ден (16 ml/ден). В зависимост от индивидуалния клиничен отговор и поносимостта при доза 8 mg/ден (16 ml/ден), дозата може да бъде повишена до 12 mg/ден (24 ml/ден), което може да е ефикасно при някои пациенти (вж. точка 4.4).

Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които не скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да бъдат титрирани на интервали не по-чести от 2 седмици. Пациентите, които приемат едновременно лекарствени продукти, които скъсяват полуживота на перампанел (вж. точка 4.5), трябва да бъдат титрирани на интервали не по-чести от 1 седмица.

#### *Спиране*

Препоръчва се прекратяването да бъде направено постепенно, за да се минимизира потенциала за възобновяване на припадъците. Поради дългия полуживот и последващото бавно понижаване на плазмените концентрации обаче, перампанел може да се спре рязко, ако е абсолютно необходимо.

#### *Пропуснати дози*

Единична пропусната доза: Тъй като перампанел има дълъг полуживот, пациентът трябва да изчака и да приеме следващата доза, както е определено.

Ако е пропусната повече от една доза за продължителен период от по-малко от 5 полуживота (3 седмици за пациентите, които не приемат антиепилептични лекарства (АЕЛ), индуциращи метаболизма на перампанел, 1 седмица за пациенти, приемащи АЕЛ, индуциращи метаболизма на перампанел (вж. точка 4.5)), трябва да се има предвид повторно започване на лечението от последното дозово ниво.

Ако пациентът е спрял лечението с перампанел за продължителен период от повече от 5 полуживота, се препоръчва да се следват препоръките за начално дозиране, дадени по-горе.

#### *Старческа възраст (на възраст 65 и повече години)*

Клиничните проучвания на Фусотра при епилепсия не включват достатъчен брой лица на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те отговарят различно от по-младите индивиди. Анализът на информацията за безопасност при 905 лекувани с перампанел пациенти в старческа възраст (при двойно-слепи проучвания, проведени при индикации, различни от епилепсия), не показва свързани с възрастта разлики в профила на безопасност. В комбинация с липсата на свързана с възрастта разлика в експозицията на перампанел, резултатите показват, че не се налага корекция на дозата при пациентите в старческа възраст. Перампанел трябва да се прилага с повишено внимание при хора в старческа възраст, като се вземе предвид възможността за лекарствено взаимодействие при пациенти, приемащи много лекарства (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане*

Корекция на дозата не се налага при пациенти с леко бъбречно увреждане. Не се препоръчва употребата при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или пациенти, подложени на хемодиализа.

### *Чернодробно увреждане*

Повишаването на дозата при пациентите с леко и умерено чернодробно увреждане трябва да е въз основата на клиничния отговор и на поносимостта. За пациентите с леко или умерено чернодробно увреждане дозирането може да започне с 2 mg (4 ml). Дозата на пациентите трябва да се повишава с дози по 2 mg (4 ml), не по-рано от всеки 2 седмици, въз основа на поносимостта и ефективността.

Дозата на перампанел при пациенти с леко и умерено увреждане не трябва да превишава 8 mg. Не се препоръчва употребата при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на перампанел при деца под 12-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Фусомтра е за перорално приложение.

Приготвяне: Адапторът за гърлото на бутилката (PIBA), който е предоставен в картонената опаковка на продукта, трябва да се постави плътно в гърлото на бутилката преди употреба и да остане на място, докато бутилката се използва. Спринцовката за перорални форми трябва да се постави в адаптора и дозата да се изтегли от обърнатата обратно бутилка. Капачката трябва да се поставя обратно след всяко ползване. Капачката пасва добре, когато адапторът е на място.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Суицидна идеация

Съобщават се случаи на суицидни идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти при няколко индикации. Метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва също малко повишение на риска от суицидни идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при перампанел.

Затова, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни идеация и поведение и трябва да се помисли за подходящо лечение. Пациентите (и болногледачите на пациентите) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация при поява на признаци на суицидни идеация или поведение.

### Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Във връзка с лечението с перампанел се съобщава (с неизвестна честота; вж. точка 4.8) за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или летални.

При назначаване на лечението пациентите трябва да бъдат осведомени за признаците и симптомите и да бъдат внимателно мониторираны за кожни реакции. Симптомите на DRESS обикновено включват, макар и не единствено и само, треска, обрив, свързан със засягането на други системи от органи, лимфаденопатия, отклонения в показателите за чернодробната функция и еозинофилия. Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност, като например треската и лимфаденопатията, може да се наблюдават дори без видим обрив.



Ако се появят признаци и симптоми, показателни за такива реакции, перампанел трябва незабавно да се спре и да се обмисли алтернативно лечение (както е подходящо).

### Нарушения на нервната система

Перампанел може да причини замаяност и сънливост и затова може да повлияе способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.7).

### Перорални контрацептиви

В дози 12 mg/ден Фусомпра може да понижи ефективността на съдържащите прогестерон хормонални контрацептиви. В тези случаи се препоръчват допълнителни нехормонални форми на контрацепция, при употреба на Фусомпра (вж. точка 4.5).

### Падания

Има повишен риск от падане, особено при хора в старческа възраст. Основната причина не е ясна.

### Агресия

Съобщава се за агресивно и враждебно поведение при пациенти, получаващи терапия с перампанел. В клинични изпитвания, при пациенти, лекувани с перампанел, се съобщават агресия, гняв и раздразнителност, по-често при по-високи дози. Повечето от съобщаваните реакции при пациентите са леки до умерени и отшумяват спонтанно или след корекция на дозата. При някои пациенти обаче се наблюдават мисли за причиняване на вреда на други хора, физическо нападение или заплашително поведение (< 1% в клиничните проучвания с перампанел). Пациентите и болногледачите трябва да бъдат посъветвани незабавно да уведомят медицински специалист, ако забележат значителни промени в настроението или поведението. Дозата перампанел трябва да бъде намалена, ако възникнат такива симптоми, и трябва да бъде спряна незабавно, ако симптомите са тежки.

### Потенциал за злоупотреба

При пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества трябва да се подхожда с повишено внимание и пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на злоупотреба с перампанел.

### Съпътстващи антиепилептични лекарствени продукти, индуциращи CYP 3A

Степента на отговор след добавяне на фиксирани дози перампанел е по-ниска, когато пациентите получават едновременно индуциращи CYP3A антиепилептични лекарствени продукти (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин), в сравнение със степента на отговор при пациенти, които получават едновременно неиндуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти. Отговорът на пациентите трябва да се наблюдава, когато се преминава от съпътстващи неиндуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти на индуциращи ензим лекарствени продукти и обратно. В зависимост от индивидуалния клиничен отговор и поносимостта, дозата може да се увеличава или намалява с по 2 mg наведнъж (вж. точка 4.2).

### Други съпътстващи (неантиепилептични) лекарствени продукти, индуциращи или инхибиращи цитохром P450

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за поносимост и клиничен отговор, когато се добавят или спират индуктори или инхибитори на цитохром P450, тъй като плазмените нива на перампанел може да се понижат или повишат; може да се наложи съответна корекция на дозата перампанел.

## Сорбитол

Фусомра съдържа сорбитол (Е420) и затова пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Трябва да се подхожда предпазливо, когато Фусомра перорална суспензия се комбинира с други антиепилептични лекарства, съдържащи сорбитол, тъй като комбинираният прием от над 1 грам сорбитол може да повлияе абсорбцията на някои лекарства.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Фусомра не се счита за силен индуктор или инхибитор на цитохром Р450 или UGT ензимите (вж. точка 5.2).

#### Перорални контрацептиви

При здрави жени, получаващи 12 mg (но не 4 или 8 mg/ден) за 21 дни, едновременно с комбиниран перорален контрацептив, е доказано, че Фусомра намалява експозицията на левоноргестрел (средните стойности на  $C_{max}$  и AUC се понижават с по 40% всяка). AUC на етинилестрадиол не се повлиява от Фусомра 12 mg, докато  $C_{max}$  се понижава с 18%. Затова, трябва да се има предвид възможността за понижена ефикасност на съдържащите прогестерон перорални контрацептиви при жени, които имат нужда от Фусомра 12 mg/ден, и трябва да се използва допълнителен надежден метод за контрацепция (вътрематочно изделие (ВМИ), кондом) (вж. точка 4.4).

#### Взаимодействия между Фусомра и други антиепилептични лекарствени продукти

Възможните взаимодействия между Фусомра (до 12 mg веднъж дневно) и други антиепилептични лекарства (АЕЛ) са определени при клинични проучвания и оценени при популационен ФК анализ от четири сборни проучвания фаза 3, включващи пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало и първично генерализирани тонично-клонични припадъци. Ефектът от тези взаимодействия върху средната стационарна концентрация е обобщен в следната таблица.

<b>АЕЛ едновременно приложено</b>	<b>Влияние на АЕЛ върху концентрацията на Фусомра</b>	<b>Влияние на Фусомра върху концентрацията на АЕЛ</b>
Карбамазепин	2,75 пъти понижение	<10% понижение
Клобазам	Не оказва влияние	<10% понижение
Клоназепам	Не оказва влияние	Не оказва влияние
Ламотрижин	Не оказва влияние	<10% понижение
Леветирацетам	Не оказва влияние	Не оказва влияние
Оскарбазепин	1,9 пъти понижение	35% повишение <sup>1)</sup>
Фенобарбитал	Не оказва влияние	Не оказва влияние
Фенитоин	1,7 пъти понижение	Не оказва влияние
Топирамат	19% понижение	Не оказва влияние
Валпроева киселина	Не оказва влияние	<10% понижение
Зонизамид	Не оказва влияние	Не оказва влияние

1) Активният метаболит монохидроксикарбазепин не е оценяван.

За някои антиепилептични лекарства, известни като ензимни индуктори на CYP450 3A (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин), е доказано, че повишават клирънса на перампанел и следователно понижават плазмените концентрации на перампанел. И обратно, може да се очаква, че преустановяването на съпътстващо лечение с ензимен индуктор на CYP450 3A повишава плазмените концентрации на перампанел и може да се наложи понижаване на дозата.

Карбамазепин, известен мощен ензимен индуктор, понижава нивата на перампанел с две-трети при проучване върху здрави лица.

Подобен резултат се наблюдава при популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи перампанел до 12 mg/ден и пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден при плацебо-контролирани клинични изпитвания. Общият клирънс на Фусотра се повишава, когато се прилага с карбамазепин (2,75 пъти), фенитоин (1,7 пъти) и окскарбазепин (1,9 пъти), които са известни индуктори на ензимите на метаболизма (вж. точка 5.2). Този ефект трябва да се има предвид и да се контролира, когато тези антиепилептични лекарства се прибавят или оттеглят от терапевтичния режим на пациента.

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи Фусотра в доза до 12 mg/ден, при плацебо-контролирани клинични изпитвания, Фусотра не повлиява в клинично значимо обичайния клирънс на клоназепам, леветирацетам, фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонизамид, карбамазепин, клобазам, ламотрижин и валпроева киселина, при най-високата оценена доза перампанел (2 mg/ден).

При фармакокинетичния анализ на популацията с епилепсия, перампанел понижава клирънса на окскарбазепин с 26%. Окскарбазепин се метаболизира бързо от цитозолен редуктазен ензим до активния метаболит, монохидроксикарбазепин. Ефектът на перампанел върху концентрациите на монохидроксикарбазепин не е известен.

Перампанел се дозира до клиничен ефект, независимо от другите АЕЛ.

#### Ефект на перампанел върху субстратите на CYP3A

При здрави индивиди, Фусотра (6 mg веднъж дневно за 20 дни), намалява AUC на мидазолам с 13%. Не може да се изключи по-голямо намаление на експозицията на мидазолам (или други чувствителни субстрати на CYP3A), при по-високи дози на Фусотра.

#### Ефект на индукторите на цитохром P450 върху фармакокинетиката на перампанел

Очаква се, мощни индуктори на цитохром P450 като рифампицин и хиперикум, да понижават концентрациите на перампанел и потенциалът за по-високи плазмени концентрации на реактивните метаболити в тяхно присъствие не е изключен. Доказано е, че фелбамат понижава концентрациите на някои лекарствени продукти и може също да понижи концентрациите на перампанел.

#### Ефект на инхибиторите на цитохром P450 върху фармакокинетиката на перампанел

При здрави индивиди, инхибиторът на CYP3A4 кетоназол (400 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни), увеличава AUC на перампанел с 20% и удължава полуживота на перампанел с 15% (67,8 ч. спрямо 58,4 ч). Не може да бъдат изключени и по-значителни ефекти, когато перампанел се комбинира с инхибитор на CYP3A с по-дълъг полуживот от кетоназол или когато инхибиторът се дава за по-продължително лечение.

#### *Леводопа*

При здрави индивиди, Фусотра (4 mg веднъж дневно за 19 дни), няма ефект върху  $C_{max}$  или AUC на леводопа.

#### Алкохол

Ефектите на перампанел върху задачите, изискващи бдителност и будност, като способността за шофиране, са адитивни или супра-адитивни към ефектите на самия алкохол, което е доказано

при фармакокинетично проучване за взаимодействие при здрави индивиди. Многократното дозиране на перампанел 12 mg/ден повишава нивата на гняв, обърканост и депресия, оценени чрез 5-точковата скала за Профил на настроението (вж. точка 5.1). Тези ефекти се наблюдават също, когато Фусомра се използва в комбинация с други супресори на централната нервна система (ЦНС).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

При популяционен фармакокинетичен анализ на пациенти в юношеска възраст, в клинични проучвания фаза 3, не се откриват значими разлики между тази популация и общата популация.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал и контрацепция при мъже и жени

Фусомра не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен в случай на категорична необходимост.

#### Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на перампанел при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенни ефекти при плъхове или зайци, но при плъхове се наблюдава ембриотоксичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Фусомра не се препоръчва по време на бременност.

#### Кърмене

Проучванията при лактиращи плъхове показват екскреция на перампанел и/или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не е известно дали перампанел се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови / не се приложи терапията с Фусомра, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

При проучването за фертилитет при плъхове се наблюдават продължителни или нередовни естрални цикли при високи дози (30 mg/kg) при женски индивиди, но тези промени не повлияват фертилитета и ранното ембрионално развитие. Няма ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Ефектът на перампанел върху човешкия фертилитет не е установен.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Фусомра повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Перампанел може да причини замаяност и сънливост и затова може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Пациентите се съветват да не шофират, да не работят със сложни машини и да не участват в други потенциално опасни дейности, докато не е известно дали перампанел повлиява способността им да извършват тези задачи (вж. точки 4.4 и 4.5).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При всички контролирани и неконтролирани изпитвания при пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, 1639 пациенти са получили перампанел, 1147 от които са лекувани за 6 месеца и 703 – за повече от 12 месеца.

В контролираното и неконтролираното изпитване при пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, 114 пациенти получават перампанел, от които 68 са лекувани в продължение на 6 месеца, а 36 за по-дълго от 12 месеца.

Нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението:

При контролираните клинични изпитвания фаза 3 при епилептични пристъпи с парциално начало, честотата на прекратяване в резултат на нежелани реакции е била 1,7%, 4,2% и 13,7% при пациенти, рандомизирани да получават перампанел в препоръчителни дози съответно от 4 mg, 8 mg и 12 mg/ден и 1,4% при пациенти, рандомизирани да получават плацебо.

Нежеланите реакции, водещи най-често ( $\geq 1\%$  в цялата група на перампанел и повече от плацебо) до прекратяване на лечението са замаяност и сънливост.

В контролираното клинично изпитване фаза 3, при първично генерализирани тонично-клонични припадъци, процентът на прекратяване в резултат на нежелана реакция е 4,9% при пациентите, рандомизирани да получават перампанел 8 mg, и 1,2% при пациентите, рандомизирани да получават плацебо. Нежеланата реакция, най-често водеща до прекратяване ( $\geq 2\%$  в групата на перампанел и повече отколкото при плацебо), е замаяност.

#### Постмаркетингова употреба

Във връзка с лечението с перампанел се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу, нежеланите реакции, които са били установени въз основа на прегледа на пълната база данни за безопасност от клиничните проучвания с Fусотра, са изброени по системно-органни класове и по честота. Използвана е следната конвенция за класификация на нежеланите реакции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка категория по честота, нежеланите реакции се представят по реда на намаляване на сериозността.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Понижен апетит Повишен апетит		
<b>Психични нарушения</b>		Агресия Гняв Тревожност Обърканост	Суицидна идеация Опит за самоубийство	
<b>Нарушения на нервната система</b>	Замаяност Сомнолентност	Атаксия Дизартрия Нарушение на равновесието Раздразнимост		
<b>Нарушения на очите</b>		Диплопия Замъглено виждане		
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>		Вертиго		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения		Гадене		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба		
Общи нарушения		Нарушения на походката Умора		
Изследвания		Наддаване на тегло		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане		

\* Вижте точка 4.4

#### Педиатрична популация

Въз основа на базата данни от клинични изпитвания със 196 юноши, изложени на перампанел в двойно-слепи проучвания за епилептични пристъпи с парциално начало и първично генерализирани тонично-клонични припадъци, профилът на безопасност при юношите е подобен на този при възрастните с изключение на агресия, която се наблюдава по-често при юношите, отколкото при възрастните.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Клиничният опит с предозирането на перампанел при хора е ограничен. В едно съобщение на умишлено предозиране, което вероятно е в резултат на доза 264 mg, пациентът е получил промени в психичното състояние, възбуда и агресивно поведение и се е възстановил без последствия. Няма наличен специфичен антидот за ефектите на перампанел. Показани са общи поддържащи грижи за пациента, включително мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента. С оглед на дългия му полуживот, ефектите, причинени от перампанел, могат да бъдат продължителни. Поради ниския бъбречен клирънс е малко вероятно специалните интервенции като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия да са от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX22

#### Механизъм на действие

Перампанел е първият от класа, селективен, неконкурентен антагонист на йонотропния рецептор за глутамат на  $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионова киселина (AMPA), върху постсинаптичните неврони. Глутаматът е основният възбуждащ невротрансмитер в централната нервна система и е включен в редица неврологични заболявания, причинени от невронална свръхвъзбудимост. Приема се, че активирането на AMPA рецепторите от глутамата е отговорно за най-бързото възбудно синаптично провеждане в мозъка. При *in vitro* проучвания, перампанел не се конкурира с AMPA за свързване с AMPA рецептора, но свързването с перампанел се измества от неконкурентните AMPA рецепторни антагонисти, което показва, че перампанел е неконкурентен AMPA рецепторен антагонист. *In vitro*, перампанел инхибира AMPA-индуцираното (но не NMDA-индуцираното) повишение на вътреклетъчния калций. *In vivo*, перампанел значително удължава латентността на гърчовете при модел на AMPA-индуцирани гърчове.

Окончателното изясняване на точният механизъм, чрез който перампанел проявява своите антиепилептични ефекти при хора, предстои.

#### Фармакодинамични ефекти

Извършен е фармакокинетичен-фармакодинамичен (ефикасност) анализ, въз основа на сборните данни от 3 изпитвания за ефикасност за епилептични пристъпи с парциално начало. Освен това е извършен и фармакокинетичен-фармакодинамичен (ефикасност) анализ в едно проучване за ефикасност при първично генерализирани тонично-клонични припадъци. И при двата анализа експозицията на перампанел корелира с понижението на честотата на гърчовете.

#### Психомоторна функция

Единичната и многократните дози 8 mg и 12 mg нарушават психомоторната функция при здрави доброволци, в зависимост от дозата. Ефектите на перампанел върху сложните задачи, като способност за шофиране са адитивни или супра-адитивни към увреждащите ефекти на алкохола. Показателите за психомоторната функция се връщат до изходното ниво до 2 седмици след прекратяване приема на перампанел.

#### Когнитивна функция

При проучване при здрави доброволци, оценяващо ефектите на перампанел върху бдителността и паметта, чрез използване на стандартна батерия от тестове, не са открити ефекти на перампанел след единична и многократни дози перампанел до 12 mg/ден.

При едно плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти в юношеска възраст, не се наблюдават значими когнитивни промени при перампанел в сравнение с плацебо, измерени с глобалния когнитивен скор по системата на когнитивни изследвания при лекарствата (Cognitive Drug Research, CDR). В откритото продължение не се наблюдават значими промени в глобалния скор по системата на CDR след 52 седмици лечение с перампанел (вж. точка 5.1 Педиатрична популация).

#### Бдителност и настроение

Нивата на бдителност (събуденост) се понижават, в зависимост от дозата при здрави индивиди, получили перампанел от 4 до 12 mg/ден. Настроението се влошава само след прилагане на доза 12 mg/ден, като промените в настроението са малки и отразяват общото понижение на бдителността. Многократното приложение на перампанел 12 mg/ден също засилва ефектите на

алкохола върху будността и бдителността, повишава нивата на гняв, обърканост и депресия, оценени по 5-точковата скала за Профил на настроението.

#### *Сърдечна електрофизиология*

Перампанел не удължава QTc интервала, когато се прилага в дневни дози до 12 mg/ден, и няма свързан с дозата или клинично значим ефект върху продължителността на QRS.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Епилептични пристъпи с парциално начало*

Ефикасността на перампанел при епилептични пристъпи с парциално начало е установена при три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многоцентрови изпитвания с допълнителна терапия за 19 седмици при възрастни пациенти и юноши. Пациентите са имали епилептични пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация и не са имали достатъчен контрол с едно до три съпътстващи АЕЛ. По време на 6-седмичния изходен период, пациентите трябва да имат не повече от пет припадъка, с период без припадъци от повече от 25 дни. При тези три изпитвания, пациентите са имали средна продължителност на епилепсията приблизително 21,06 години. Между 85,3% и 89,1% от пациентите са приемали комбинация от две или три съпътстващи АЕЛ, със или без едновременна стимулация на нервус вагус.

Две проучвания (проучвания 304 и 305), сравняват дози перампанел от 8 и 12 mg/ден с плацебо, а третото проучване (проучване 306), сравнява дози перампанел от 2, 4 и 8 mg/ден с плацебо. И при трите проучвания, след 6-седмична изходна фаза за установяване на изходната честота на припадъците преди рандомизирането, участниците са рандомизирани и титрирани до достигане на рандомизираната доза. По време на титрационната фаза, и при трите проучвания, лечението е било започнато с доза 2 mg/ден, която е повишавана на седмица по 2 mg/ден до достигане на таргетната доза. Участниците, получили непоносими нежелани събития, е можело да останат на същата доза или дозата им да бъде намалена до предходната поносима доза. И при трите проучвания, титрационната фаза е била последвана от поддържаща фаза, която е продължила 13 седмици, през която пациентите е трябвало да останат на постоянна доза перампанел.

50% от сборните нива на отговор са плацебо – 19%, 4 mg – 29%, 8 mg – 35% и 12 mg – 35%. Наблюдава се статистически значим ефект върху понижението на 28-дневната честота на припадъците (от изходната до лечебната фаза), в сравнение с плацебо групата, при лечението с перампанел в дози 4 mg/ден (Проучване 306), 8 mg/ден (Проучвания 304, 305 и 306), и 12 mg/ден (Проучвания 304 и 305). Ниво на отговор 50% в групите на 4 mg, 8 mg и 12 mg е съответно 23,0%, 31,5% и 30,0% в комбинация с ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти и 33,3%, 46,5% и 50,0%, когато перампанел се дава в комбинация с ензим-неиндуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Тези проучвания показват, че еднократното дневно приложение на перампанел в дози 4 mg до 12 mg, като допълнително лечение при тази популация, е значително по-ефикасно, от плацебо.

Данните от плацебо-контролираните проучвания показват, че подобрение в контрола на припадъците се наблюдава с еднократната дневна доза перампанел 4 mg и тази полза се засилва с повишаване на дозата до 8 mg/ден. При общата популация не се наблюдава полза по отношение на ефикасността при доза 12 mg, в сравнение с доза 8 mg. При някои пациенти, които понасят дозата 8 mg и когато клиничният отговор към тази доза е недостатъчен, се наблюдава полза при доза 12 mg. Клинично значимо понижение на честотата на припадъците, в сравнение с плацебо, се постига още в началото на втората седмица на приложение, когато пациентите постигат дневна доза 4 mg.

1,7 до 5,8% от пациентите на перампанел в клиничните изпитвания са без припадъци през 3-месечния период на поддържане в сравнение с 0% - 1,0% от пациентите на плацебо.

##### *Открито разширено проучване*

Деветдесет и седем процента от пациентите, завършили рандомизираните изпитвания при пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, са включени в открито разширено



проучване (n=1186). Пациентите от рандомизираното изпитване, преминават на перампанел за 16 седмици, последвано от дългосрочен период на поддържане ( $\geq 1$  година). Средната дневна доза е била 10,05 mg.

#### *Първично генерализирани тонично-клонични припадъци*

Перампанел като допълнителна терапия при пациенти на 12-годишна възраст и по-големи с идиопатична генерализирана епилепсия, получаващи първично генерализирани тонично-клонични припадъци, е използвана при едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (Проучване 332). Подходящите пациенти на стабилна доза 1 до 3 АЕЛ, получаващи най-малко 3 първично генерализирани тонично-клонични припадъка по време на 8-седмичния начален период, са рандомизирани или на перампанел, или на плацебо. Популацията включва 164 пациенти (перампанел N=82, плацебо N=82). Пациентите са титрирани в продължение на четири седмици до таргетна доза 8 mg дневно или най-високата толерирана доза и лекувани в продължение на още 13 седмици на последното постигнато дозово ниво в края на периода на титриране. Общият период на лечение е 17 седмици. Проучваното лекарство се дава веднъж дневно.

Ниво на отговор 50% при първично генерализираните тонично-клонични припадъци по време на периода на поддържане е значително по-високо в групата на перампанел (58,0%) отколкото в групата на плацебо (35,8%),  $P=0,0059$ . Ниво на отговор 50% е 22,2% в комбинация с индуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти и 69,4%, когато перампанел се дава в комбинация с неиндуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти. Броят на пациентите на перампанел, приемащи индуциращи ензим антиепилептични лекарствени продукти, е малък (n = 9). Медианата на процентната промяна в честотата на първично генерализираните тонично-клонични припадъци за 28 дни по време на периодите на титриране и поддържане (комбинирано) в сравнение с преди рандомизирането, е по-голяма при перампанел (-76,5%) отколкото при плацебо (-38,4%),  $P<0,0001$ . През 3-месечния период на поддържане 30,9% (25/81) от пациентите на перампанел в клиничните изпитвания са без ПГТК припадъци през 3-месечния период на поддържане в сравнение с 12,3% (10/81) на плацебо.

#### *Други подвидове идиопатични генерализирани припадъци*

Ефикасността и безопасността на перампанел при пациенти с миоклонични припадъци не са установени. Наличните данни са недостатъчни, за да се направят каквито и да било заключения. Ефикасността на перампанел за лечението на абсанси не е доказана.

В проучване 332, при пациенти с ПГТК припадъци, които имат също и едновременни миоклонични припадъци, липса на припадъци е постигната при 16,7% (4/24) от пациентите на перампанел в сравнение с 13,0% (3/23) при пациентите на плацебо. При пациентите с едновременни абсанси липса на припадъци е постигната при 22,2% (6/27) от пациентите на перампанел в сравнение с 12,1% (4/33) на плацебо. Липса на всякакви припадъци е постигната при 23,5% (19/81) от пациентите на перампанел в сравнение с 4,9% (4/81) от пациентите на плацебо.

#### *Открита фаза на разширение*

От 140 пациенти, завършили Проучване 332, 114 пациенти (81,4%) започват фазата на разширение. Пациентите от рандомизираното изпитване са прехвърлени на перампанел в продължение на 6 седмици, последвано от дългосрочен период на поддържане ( $\geq 1$  година). Във фазата на разширение 73,7% от пациентите имат модална дневна доза перампанел по-висока от 4 до 8 mg/ден, а 16,7% имат модална дневна доза по-висока от 8 до 12 mg/ден. Наблюдавано е намаление на честотата на ПГТК припадъци от най-малко 50% при 65,9% от пациентите след 1 година лечение по време на фазата на разширение (по отношение на честотата на припадъците им в изходната фаза преди перампанел). Тези данни са съвместими с данните за процентната промяна в честотата на припадъците и показват, че нивото на отговори 50% при ПГТК е общо взето стабилно във времето приблизително от седмица 26 до края на 2-рата година. Подобни резултати се наблюдават, когато се прави оценка във времето на всичките припадъци и абсанси спрямо миоклоничните припадъци.

### *Преминаване към монотерапия*

В едно ретроспективно проучване на клиничната практика 51 пациенти с епилепсия, които получават перампанел като допълнително лечение, преминават на монотерапия с перампанел. Повечето от тези пациенти имат анамнеза за епилептични пристъпи с парциално начало. От тях 14 пациенти (27%) се връщат към допълнителното лечение през следващите месеци. Тридесет и четири (34) пациенти са проследени в продължение на най-малко 6 месеца, а от тях 24 пациенти (71%) остават на монотерапия с перампанел за най-малко 6 месеца. Десет (10) пациенти са проследени за най-малко 18 месеца, а от тях 3 пациенти (30%) остават на монотерапия с перампанел за най-малко 18 месеца.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Фусомтра в една или повече подгрупи на педиатричната популация при резистентна на лечение епилепсия (свързани с локализацията и свързани с възрастта епилептични синдроми) (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба при юноши).

Трите основни двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 включват 143 юноши на възраст между 12 и 18 години. Резултатите при тези юноши са сходни с тези, наблюдавани при популацията възрастни.

Проучване 332 включва 22 юноши на възраст между 12 и 18 години. Резултатите при тези юноши са подобни на наблюдаваните при популацията възрастни.

Проведено е едно 19-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с фаза на открито разширение (Проучване 235) за оценка на краткосрочните ефекти на Фусомтра върху когнитивните функции (целиви дозов диапазон от 8 до 12 mg веднъж дневно) като допълнителна терапия при 133 пациенти в юношеска възраст (Фусомтра n=85, плацебо n=48) от 12 до под 18 години с неадекватно контролирани епилептични припадъци с парциално начало. Когнитивната функция е оценена посредством глобалния когнитивен t-скор по системата на когнитивни изследвания при лекарствата (CDR), представляващ композитен скор, получен от 5 области, изследващи силата на вниманието, продължителността на вниманието, качеството на епизодичната вторична памет, качеството на работната памет и скоростта на паметта. Средната промяна (SD) от изходното ниво до края на двойносляпото лечение (19 седмици) според глобалния когнитивен t-скор по системата на CDR е 1,1 (7,14) в групата на плацебо и (минус) – 1,0 (8,86) в групата на перампанел с разлика между групите на лечение в средните стойности по метода на най-малките квадрати (95% CI) = (минус) -2,2 (-5,2, 0,8). Няма статистически значима разлика между групите на лечение ( $p = 0,145$ ). Глобалните когнитивни t-скорове по системата на CDR за плацебо и перампанел са съответно 41,2 (10,7) и 40,8 (13,0) на изходно ниво. За пациенти с перампанел в откритото разширение ( $n = 112$ ) средната промяна (SD) от изходното ниво до края на откритото лечение (52 седмици) в глобалния когнитивен t-скор по системата на CDR е (минус) -1,0 (9,91). Тази промяна не е статистически значима ( $p = 0,96$ ). След максимум 52 седмици лечение с перампанел ( $n = 114$ ) не се наблюдава ефект върху растежа на костите. Не се наблюдава ефект върху теглото, ръста и половото развитие след максимум 104 седмици на лечение ( $n = 114$ ).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на перампанел е проучвана при здрави възрастни индивиди (диапазон от 18 до 79 години), възрастни и юноши с епилептични пристъпи с парциално начало и първично генерализирани тонично-клонични припадъци, възрастни с болест на Parkinson, възрастни с диабетна невропатия, възрастни с множествена склероза и индивиди с чернодробно увреждане.

### Абсорбция

Перампанел се абсорбира бързо след перорално приложение, без данни за значителен метаболизъм при първо преминаване.

Перампанел перорална суспензия е биоеквивалентна на основа mg за mg на перампанел таблетки, приемани на гладно. Когато единична доза 12 mg от двете лекарствени форми се прилага с храна с високо съдържание на мазнини, при перампанел перорална суспензия се постига еквивалентна  $AUC_{0-inf}$  и приблизително 23% по-ниска  $C_{max}$  и 2 часа забавяне във времето до пиковата експозиция ( $t_{max}$ ) в сравнение с таблетната форма. Един популационен фармакокинетичен анализ обаче показва, че при симулирани условия на експозиция в стационарно състояние, перампанел перорална суспензия е биоеквивалентна на таблетната форма, приемана и на гладно, и след храна по отношение на  $C_{max}$  и  $AUC$ .

Когато се прилага едновременно с храна с високо съдържание на мазнини,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-inf}$  на единична доза 12 mg перампанел перорална суспензия са съответно приблизително 22% и 13%, по-ниски в сравнение с условията на гладно.

### Разпределение

Данните от *in vitro* проучванията показват, че перампанел се свързва приблизително 95% с плазмените белтъци.

*In vitro* проучванията показват, че перампанел не е субстрат или значим инхибитор на транспортиращите органични аниони полипептиди (ОАТР) 1В1 и 1В3, транспортерите на органични аниони (ОАТ) 1, 2, 3, и 4, транспортерите на органични катиони (ОСТ) 1, 2, и 3, и ефлукс-транспортерите на Р-гликопротеин и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

### Биотрансформация

Перампанел се метаболизира в значителна степен чрез първично окисление и последващо глюкурониране. Метаболизмът на перампанел се медира главно от СYP3А въз основа на резултатите от клинично проучване при здрави доброволци, на които е приложен радиомаркиран перампанел, подкрепени от *in vitro* проучванията, използващи рекомбинантни човешки СYP ензими и човешки чернодробни микрозомни.

След приложение на радиомаркиран перампанел, се наблюдават само следи от метаболити на перампанел в плазмата.

### Елиминиране

След приложение на доза радиомаркиран перампанел или на 8 здрави възрастни, или на индивиди в старческа възраст, приблизително 30% от общата радиоактивност се открива в урината, а 70% във фецеса. В урината и фецеса, общата радиоактивност се състои основно от смес от метаболити на окислението и конюгирането. При популационния фармакокинетичен анализ на сборни данни от 19 проучвания фаза 1, средният полуживот  $t_{1/2}$  на перампанел е 105 часа. При дозиране в комбинация с мощния индуктор на СYP3А карбамазепин, средният  $t_{1/2}$  е 25 часа.

### Линейност/нелинейност

При здрави индивиди, плазмените концентрации на перампанел се повишават право пропорционално на приложените дози за границите от 2 до 12 mg. При популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи перампанел в доза до 12 mg/ден и пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден, при плацебо-контролираните клинични изпитвания, се открива линейна зависимост между дозата и плазмените концентрации на перампанел.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на перампанел след единична доза 1 mg е оценена при 12 индивида с леко и умерено чернодробно увреждане (съответно степен А и В по Child-Pugh), в сравнение с 12 здрави, демографски съответни индивиди. Средният привиден клирънс на несвързания перампанел при пациенти с леко увреждане е 188 ml/min, спрямо 338 ml/min при съответните контроли, а при индивидите с умерено увреждане е 120 ml/min, спрямо 392 ml/min при съответните контроли. Полуживотът  $t_{1/2}$  е по-дълъг при тези с леко увреждане (306 часа, спрямо 125 часа) и с умерено увреждане (295 часа, спрямо 139 часа), в сравнение със съответните здрави индивиди.

### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на перампанел не е била официално оценявана при пациенти с бъбречно увреждане. Перампанел се елиминира почти изцяло чрез метаболизма, последван от бърза екскреция на метаболитите, като в плазмата се откриват само следи от метаболитите на перампанел. При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, с креатининов клирънс в диапазона от 39 до 160 ml/min и получаващи перампанел в доза до 12 mg/ден, при плацебо-контролираните клинични проучвания, клирънсът на перампанел не се повлиява от креатининовия клирънс. При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден при едно плацебо-контролирано клинично проучване, клирънсът на перампанел не се повлиява от креатининовия клирънс на изходното ниво.

### *Пол*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало, получаващи перампанел в доза до 12 mg/ден, и пациенти с първично генерализирани тонично-клонични припадъци, получаващи перампанел до 8 mg/ден при плацебо-контролирани клинични изпитвания, клирънсът на перампанел при жени (0,54 l/час) е с 18% по-нисък отколкото при мъже (0,66 l/час).

### *Старческа възраст (65 и повече години)*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало (възрастов диапазон от 12 до 74 години) и първично генерализирани тонично-клонични припадъци (възрастов диапазон от 12 до 58 години) и получаващи перампанел в доза до 8 или 12 mg/ден, при плацебо-контролирани клинични изпитвания, не се открива значим ефект на възрастта върху клирънса на перампанел. Не се смята, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

### *Педиатрична популация*

При популационен фармакокинетичен анализ на пациенти в юношеска възраст, сборен от клинични проучвания фаза 2 и 3, не се откриват значими разлики между тази популация и общата популация.

## Проучвания за лекарствени взаимодействия

### *In vitro изследване на лекарствените взаимодействия*

#### *Инхибиране на ензими на лекарствения метаболизъм*

В човешки чернодробни микросоми, от основните чернодробни CYP и UGT ензими, перампанел (30  $\mu\text{mol/l}$ ) има слаб инхибиторен ефект върху CYP2C8 и UGT1A9.

#### *Индукция на ензими на лекарствения метаболизъм*

В сравнение с позитивни контроли (включително фенобарбитал, рифампицин), за перампанел е доказано, че от основните чернодробни CYP и UGT ензими в култивирани човешки хепатоцити, индуцира слабо CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) и CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

При проучването за фертилитет при плъхове, се наблюдават удължени и нередовни естрални цикли, при максималната поносима доза (30 mg/kg) при женските животни. Тези промени обаче, не повлияват фертилитета и ранното ембрионално развитие. Няма ефекти върху фертилитета при мъжки животни.

Екскрецията в млякото е определена при плъхове, на 10-тия ден след раждането. Пикови нива се достигат на първия час и са 3,65 пъти по-високи от нивата в плазмата.

При проучването за токсичност върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, се наблюдават патологично раждане и кърмене, при токсични за майката дози, като броят на мъртвородените в поколението се увеличава. Поведенческото и репродуктивното развитие на поколението не се засяга, но някои параметри на физическото развитие показват известно забавяне, което вероятно е вторично на фармакологично обусловените ефекти на перампанел върху ЦНС. Преминаването през плацентата е сравнително ниско; 0,09% или по-малко от приложената доза се открива във фетуса.

Неклиничните данни показват, че перампанел не е генотоксичен и няма канцерогенен потенциал. Приложението на максимално поносимите дози на плъхове и маймуни, води до фармакологично обусловени клинични признаци от страна на ЦНС и понижено терминално телесно тегло. При клинично патологичните и хистопатологичните изследвания не се откриват промени, които да се дължат директно на перампанел.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сорбитол (E420) течен (кристализиращ)

Микрокристална целулоза (E460)

Кармелоза натрий (E466)

Полоксамер 188

Симетикон емулсия 30%, съдържаща пречистена вода, силиконово масло, полисорбат 65, метилцелулоза, силикагел, макрогол стеарат, сорбинова киселина, бензоена киселина и сярна киселина

Лимонена киселина, безводна (E330)

Натриев бензоат (E211)

Пречистена вода

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След първоначално отваряне: 90 дни.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен терефталат (PET) с защитена от деца полипропиленова (PP) запушалка; всяка бутилка във вторична картонена опаковка съдържа 340 ml суспензия.

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка, две градуирани спринцовки за дозиране на перорални форми от 20 ml и един адаптор за гърлото на бутилката (PIBA) от LDPE. Спринцовките за дозиране на перорални форми са градуирани на деления от по 0,5 ml.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way, Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Обединено кралство  
тел.: +44 (0)208 600 1400  
факс: +44 (0)208 600 1401  
имейл: EUmedinfo@eisai.net

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/776/024

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23/07/2012  
Дата на последно подновяване: 6 април 2017 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена опаковка по 7, 28 и 98 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Гусотра 2 mg филмирани таблетки  
Перампанел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 2 mg перампанел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза: за повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Гусопра 2 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистерна опаковка (PVC/Алуминиев блистер)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фусопра 2 mg таблетки  
Перампанел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонени опаковки по 7, 28, 84 и 98 таблетки**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Гусотра 4 mg филмирани таблетки  
Перампанел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 4 mg перампанел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза: за повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Гусомра 4 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистерна опаковка (PVC/Алуминиев блистер)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фусопра 4 mg таблетки  
Перампанел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонени опаковки по 7, 28, 84 и 98 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Гусотра 6 mg филмирани таблетки  
Перампанел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 6 mg перампанел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза: за повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Гусомра 6 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистерна опаковка (PVC/Алуминиев блистер)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фусопра 6 mg таблетки  
Перампанел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонени опаковки по 7, 28, 84 и 98 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Гусотра 8 mg филмирани таблетки  
Перампанел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 8 mg перампанел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза: за повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Гусомра 8 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистерна опаковка (PVC/Алуминиев блистер)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фусопра 8 mg таблетки  
Перампанел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонени опаковки по 7, 28, 84 и 98 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Гусотра 10 mg филмирани таблетки  
Перампанел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 10 mg перампанел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза: за повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Гусомра 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистерна опаковка (PVC/Алуминиев блистер)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фусомпра 10 mg таблетки  
Перампанел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонени опаковки по 7, 28, 84 и 98 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Гусотра 12 mg филмирани таблетки  
Перампанел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 12 mg перампанел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза: за повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Гусомра 12 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистерна опаковка (PVC/Алуминиев блистер)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фусомпра 12 mg таблетки  
Перампанел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Гусотра 0,5 mg/ml перорална суспензия  
перампанел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа 0,5 mg перампанел.  
1 бутилка (340 ml) съдържа 170 mg перампанел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол: за повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Перорална суспензия 340 ml.  
1 бутилка  
2 спринцовки за перорални форми  
1 адаптор за гърлото на бутилката (PIBA)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Разклатете за най-малко 5 секунди преди употреба.

Перорално приложение.

Дата на отваряне:

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След първоначално отваряне: да се използва в рамките на 90 дни.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/776/024

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Fycompra 0,5 mg/ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Фусотра 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg и 12 mg филмирани таблетки Перампанел (Perampnel)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Фусотра и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фусотра
3. Как да приемате Фусотра
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Фусотра
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Фусотра и за какво се използва

Фусотра съдържа лекарство, наречено перампанел. То принадлежи към група лекарства, наречени антиепилептици. Тези лекарства се използват за лечение на епилепсия – когато някой има повтарящи се припадъци (пристъпи). Предписано Ви е от Вашия лекар, за да се намали броя на припадъците, които получавате.

Фусотра се използва заедно с други антиепилептични лекарства за лечение на определени форми на епилепсия при хора на възраст 12 и повече години.

- Използва се за лечение на припадъци, които засягат част от Вашия мозък (наречени „парциален припадък“).
- Тези парциални припадъци може да са последвани или не от припадък, засягащ целия Ви мозък (наречен „вторична генерализация“).
- Използва се също за лечение на някои припадъци, които засягат целия мозък от самото начало (наречени „генерализирани припадъци“) и причиняват гърчове или пристъпи на вторачено гледане с краткотрайно помрачаване на съзнанието (абсанси).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фусотра

##### **НЕ ПРИЕМАЙТЕ Фусотра:**

- Ако някога сте получавали тежък кожен обрив или белене на кожата, мехури и/или болезнени рани в устата след прием на перампанел.
- Ако сте алергични към перампанел или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Фусотра, ако имате чернодробни проблеми или умерени или тежки бъбречни проблеми.

Вие не трябва да приемате Фусотра, ако имате сериозни чернодробни проблеми или умерени или тежки бъбречни проблеми.



Преди да приемате това лекарство, Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали алкохолизъм в миналото или наркотична зависимост.

- Фусотра може да Ви накара да се чувствате замаяни или сънливи, особено в началото на лечението.
- Фусотра може да повиши риска от падане, особено ако сте по-възрастни, което може да е в резултат на Вашето заболяване.
- Фусотра може да Ви направи агресивни, гневни или буйстващи. Може също да причини необичайни или крайни промени в настроението или поведението Ви.

В случай, че почувствате някое от горните състояния, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Малък брой хора, лекувани с антиепилептични лекарства, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в някой момент имате такива мисли, свържете се веднага с Вашия лекар.

При приложението на перампанел се съобщава за сериозни кожни реакции, включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

- Обикновено DRESS се проявява, макар и не единствено и само, с грипopodobни симптоми и обрив с висока телесна температура, повишени нива на чернодробните ензими, които се установяват при изследване на кръвта, повишаване на броя на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Ако получите някое от горните състояния, след като сте приели Фусотра (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт.

### **Деца**

Фусотра не се препоръчва при деца на възраст под 12 годишна възраст. Безопасността и ефективността все още не са известни за тази възрастова група.

### **Други лекарства и Фусотра**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, които се отпускат без рецепта и растителни лекарства. Приемът на Фусотра с други определени лекарства може да причини нежелани реакции или да повлияе действието им. Не започвайте и не спирайте приема на други лекарства, без да говорите с Вашия лекар или фармацевт.

- Други антиепилептични лекарства, като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин, които се използват за лечение на припадъци, може да повлияят на Фусотра. Кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали тези лекарства, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Фелбамат (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), също може да повлияе Фусотра. Кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали това лекарство, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Мидазолам (лекарство, използвано за прекратяване на продължителни, остри (внезапни) конвулсивни припадъци, за успокоение и при проблеми със съня), може да се повлияе от Фусотра. Информирайте Вашия лекар, ако приемате мидазолам, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Някои други лекарства като рифампицин (лекарство, използвано за лечение на бактериални инфекции), жълт кантарион (лекарство, използвано за лечение на лека тревожност) и кетоконазол (лекарство, използвано за лечение на гъбични инфекции) може да повлияят на Фусотра. Кажете на Вашия лекар, ако приемате или неотдавна сте приемали тези лекарства, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Перорални контрацептиви (наричани още „хормонални контрацептиви“)

Уведомете Вашия лекар, ако приемате хормонални контрацептиви. Фусотра може да понижи ефективността на определени хормонални контрацептиви като левоноргестрел. Трябва да използвате други форми на безопасна и ефективна контрацепция (като презерватив или спирала), когато приемате Фусотра. Трябва да продължите да правите това един месец след

спиране на лечението. Обсъдете с Вашия лекар кой е най-подходящият метод на контрацепция за Вас.

### **Гусотра с алкохол**

Говорете с Вашия лекар преди да приемате алкохол. Внимавайте с консумацията на алкохол заедно с лекарства за епилепсия, включително Гусотра.

- Приемът на алкохол, докато приемате Гусотра, може да понижи вниманието Ви и да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.
- Приемът на алкохол, докато приемате Гусотра, може да предизвика засилване на чувствата Ви за гняв, обърканост или тъга.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не спирайте лечението без първо да го обсъдите с Вашия лекар.

- Гусотра не се препоръчва по време на бременност.
- Трябва да използвате надежден метод за контрацепция, за да избегнете забременяване, докато се лекувате с Гусотра. Вие трябва да продължите да правите това, в продължение на един месец след прекратяване на лечението. Кажете на Вашия лекар, ако приемате хормонални противозачатъчни средства. Гусотра може да намали ефективността на някои хормонални противозачатъчни средства, като левоноргестрел. Вие трябва да използвате други форми на безопасна и ефективна контрацепция (като презерватив или спирала), когато приемате Гусотра. Вие трябва също да правите това, в продължение на един месец, след спиране на лечението. Обсъдете с Вашия лекар, кой вид контрацепция може да бъде подходящ за Вас.

Не е известно дали съставките на Гусотра могат да преминават в кърмата.

Лекарят ще прецени ползите и рисковете за Вашето бебе от приема на Гусотра, докато кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не работете с машини, докато не сте сигурни как Ви действа Гусотра.

Трябва да говорите с Вашия лекар относно ефекта на епилепсията върху способността за шофиране и работа с машини.

- Гусотра може да предизвика замаяност или сънливост, особено в началото на лечението. Ако Ви се случи това, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.
- Приемът на алкохол, докато приемате Гусотра, може да засили тези ефекти.

### **Гусотра съдържа лактоза**

Гусотра съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

## **3. Как да приемате Гусотра**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква доза да приемате**

Обичайната начална доза е 2 mg веднъж дневно преди лягане.

- Вашият лекар може да я повишава постепенно с по 2 mg, до поддържаща доза между 4 mg и 12 mg, в зависимост от Вашия отговор.
- Ако имате леки или умерени чернодробни проблеми, Вашата доза не трябва да надвишава 8 mg на ден и увеличаването на Вашата доза трябва да става поне през 2 седмици.
- Не приемайте по-висока доза Гусотра, от препоръчаната от Вашия лекар. Може да са необходими няколко седмици, за да се определи подходящата за Вас доза Гусотра.

### **Как да приемате лекарството**

Гълтайте таблетката цяла, с чаша вода. Можете да приемате Фусомтра с или без храна. Не дъвчете, не раздробявайте и не разделяйте таблетката. Таблетките не могат да се разделят точно, тъй като нямат делителна черта.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Фусомтра**

Ако сте приели повече от необходимата доза Фусомтра, веднага се свържете с Вашия лекар. Може да усетите объркване, възбуда и агресивно поведение.

### **Ако сте пропуснали да приемете Фусомтра**

- Ако сте пропуснали да приемете таблетка, изчакайте до следващата доза и тогава продължете както обикновено.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако сте пропуснали по-малко от 7 дни от лечението с Фусомтра, продължете да приемате Вашата ежедневна таблетка, според първоначалните указания на Вашия лекар.
- Ако пропуснете повече от 7 дни от лечението с Фусомтра, веднага се обърнете към Вашия лекар.

### **Ако сте спрели приема на Фусомтра**

Приемайте Фусомтра, толкова дълго, колкото лекарят Ви е препоръчал. Не спирайте приема, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го направите. Вашият лекар може да намали дозата Ви бавно, за да избегне възвръщане или влошаване на Вашите припадъци (пристъпи).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Малък брой хора, лекувани с антиепилептични лекарства, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в някой момент имате такива мисли, веднага се свържете с Вашия лекар.

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 от 10 потребители):

- чувство за замаяност
- чувство за сънливост (дремливост)

**Чести** (могат да засегнат повече от 1 от 100 потребители):

- повишен или намален апетит, наддаване на тегло
- чувство за агресивност, гняв, раздразнимост, тревожност или обърканост
- затруднена походка или други проблеми с равновесието (атаксия, нарушения на походката, нарушения на равновесието)
- забавен говор (дизартрия)
- замъглено или двойно виждане (диплопия)
- световъртеж (вертиго)
- повдигане (гадене)
- болка в гърба
- чувство на силна умора (уморяемост)
- припадък

**Нечести** (могат да засегнат повече от 1 от 1000 потребители):

- мисли да се самонараните или да сложите край на живота си (мисли за самоубийство), опити да сложите край на живота си (опит за самоубийство)

**С неизвестна честота** (за честотата на тази нежелана реакция не може бъде направена оценка от наличните данни) са:

- обрив, обхващащ големи части от тялото, висока телесна температура, повишени нива на чернодробните ензими, отклонение в резултатите от изследване на кръвта (еозинофилия), уголемени лимфни възли и засягане на други органи в тялото (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, която е известна като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност).

Спрете приложението на перампанел, ако получите такива симптоми, и се свържете незабавно с Вашия лекар, за да потърсите неотложна медицинска помощ. Вижте също точка 2.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Фусомра**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Фусомра**

Активното вещество е перампанел. Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg или 12 mg перампанел.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката (таблетки от 2 mg и 4 mg):

Лактоза монохидрат, хидроксипропилцелулоза частично заместена, повидон, магнезиев стеарат (E470b)

Ядро на таблетката (таблетки от 6 mg, 8 mg, 10 mg и 12 mg):

Лактоза монохидрат, хидроксипропилцелулоза частично заместена, повидон, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие (таблетки от 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg и 12 mg)

Хипромелоза 2910, талк, Макрогол 8000, титанов диоксид (E171), оцветители\*

\*Оцветителите са:

Таблетка от 2 mg: Железен оксид, жълт (E172), Железен оксид, червен (E172)

Таблетка от 4 mg: Железен оксид, червен (E172)

Таблетка от 6 mg: Железен оксид, червен (E172)

Таблетка от 8 mg: Железен оксид, червен (E172), Железен оксид, черен (E172)

Таблетка от 10 mg: Железен оксид, жълт (E172), FD&C Син #2 индигокармин алуминиев лак (E132)

Таблетка от 12 mg: FD&C син #2 индигокармин алуминиев лак (E132)

### Как изглежда Фусомра и какво съдържа опаковката

Всички дозови единици от Фусомра представляват кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки

2 mg: оранжева, гравирана с E275 от едната страна и „2“ от другата страна

4 mg: червена, гравирана с E277 от едната страна и „4“ от другата страна

6 mg: розова, гравирана с E294 от едната страна и „6“ от другата страна

8 mg: виолетова, гравирана с E295 от едната страна и „8“ от другата страна

10 mg: зелена, гравирана с E296 от едната страна и „10“ от другата страна

12 mg: синя, гравирана с E297 от едната страна и „12“ от другата страна

Фусомра се продава в опаковки по:

Таблетки от 2 mg – опаковка по 7, 28 и 98

Таблетки от 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg – опаковки по 7, 28, 84 и 98

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Обединено кралство  
имейл: EUmedinfo@eisai.net

### Производител

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Обединено кралство  
имейл: EUmedinfo@eisai.net

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

Eisai Ltd.  
Тел.: + 44 (0)208 600 1400  
(Обединено кралство)

#### **Magyarország**

Eisai Ltd.  
Tel.: + 44 (0)208 600 1400  
Egyesült Királyság

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

**Eesti**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 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)208 600 1400  
(Velika Britanija)

**Ireland**

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

**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)208 600 1400  
(Liebritānija)

**Lietuva**

Eisai Ltd.  
Tel. + 44 (0)208 600 1400  
(Jungtinė Karalystė)

**Österreich**

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

**Polska**

Eisai Ltd.  
Tel.: + 44 (0)208 600 1400  
(Wielka Brytania)

**Portugal**

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

**România**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /TTTT}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### Фусотра 0,5 mg/ml перорална суспензия Перампанел (Perampnel)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Фусотра и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фусотра
3. Как да приемате Фусотра
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Фусотра
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Фусотра и за какво се използва

Фусотра съдържа лекарство, наречено перампанел. То принадлежи към група лекарства, наречени антиепилептици. Тези лекарства се използват за лечение на епилепсия – когато някой има повтарящи се припадъци (пристъпи). Предписано Ви е от Вашия лекар, за да се намали броя на припадъците, които получавате.

Фусотра се използва заедно с други антиепилептични лекарства за лечение на определени форми на епилепсия при хора на възраст 12 и повече години.

- Използва се за лечение на припадъци, които засягат част от Вашия мозък (наречени „парциален припадък“).
- Тези парциални припадъци може да са последвани или не от припадък, засягащ целия Ви мозък (наречен „вторична генерализация“).
- Използва се също за лечение на някои припадъци, които засягат целия мозък от самото начало (наречени „генерализирани припадъци“) и причиняват гърчове или пристъпи на вторачено гледане с краткотрайно помрачаване на съзнанието (абсанси).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фусотра

##### **НЕ ПРИЕМАЙТЕ Фусотра:**

- Ако някога сте получавали тежък кожен обрив или белене на кожата, мехури и/или болезнени рани в устата след прием на перампанел.
- Ако сте алергични към перампанел или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Фусотра, ако имате чернодробни проблеми или умерени или тежки бъбречни проблеми.

Вие не трябва да приемате Фусотра, ако имате сериозни чернодробни проблеми или умерени или тежки бъбречни проблеми.



Преди да приемате това лекарство, Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали алкохолизъм в миналото или наркотична зависимост.

- Фусотра може да Ви накара да се чувствате замаяни или сънливи, особено в началото на лечението.
- Фусотра може да повиши риска от падане, особено ако сте по-възрастни, което може да е в резултат на Вашето заболяване.
- Фусотра може да Ви направи агресивни, гневни или буйстващи. Може също да причини необичайни или крайни промени в настроението или поведението Ви.

В случай, че почувствате някое от горните състояния, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Малък брой хора, лекувани с антиепилептични лекарства, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в някой момент имате такива мисли, свържете се веднага с Вашия лекар.

При приложението на перампанел се съобщава за сериозни кожни реакции, включващи лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

- Обикновено DRESS се проявява, макар и не единствено и само, с грипopodobни симптоми и обрив с висока телесна температура, повишени нива на чернодробните ензими, които се установяват при изследване на кръвта, повишаване на броя на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Ако получите някое от горните състояния, след като сте приели Фусотра (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт.

### **Деца**

Фусотра не се препоръчва при деца на възраст под 12 годишна възраст. Безопасността и ефективността все още не са известни за тази възрастова група.

### **Други лекарства и Фусотра**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, които се отпускат без рецепта и растителни лекарства. Приемът на Фусотра с други определени лекарства може да причини нежелани реакции или да повлияе действието им. Не започвайте и не спирайте приема на други лекарства, без да говорите с Вашия лекар или фармацевт.

- Други антиепилептични лекарства, като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин, които се използват за лечение на припадъци, може да повлияят на Фусотра. Кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали тези лекарства, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Фелбамат (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), също може да повлияе Фусотра. Кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали това лекарство, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Мидазолам (лекарство, използвано за прекратяване на продължителни, остри (внезапни) конвулсивни припадъци, за успокоение и при проблеми със съня), може да се повлияе от Фусотра. Информирайте Вашия лекар, ако приемате мидазолам, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Някои други лекарства като рифампицин (лекарство, използвано за лечение на бактериални инфекции), жълт кантарион (лекарство, използвано за лечение на лека тревожност) и кетоконазол (лекарство, използвано за лечение на гъбични инфекции) може да повлияят на Фусотра. Кажете на Вашия лекар, ако приемате или неотдавна сте приемали тези лекарства, тъй като може да се наложи Вашата доза да бъде коригирана.
- Перорални контрацептиви (наричани още „хормонални контрацептиви“)

Уведомете Вашия лекар, ако приемате хормонални контрацептиви. Фусотра може да понижи ефективността на определени хормонални контрацептиви като левоноргестрел. Трябва да използвате други форми на безопасна и ефективна контрацепция (като презерватив или спирала), когато приемате Фусотра. Трябва да продължите да правите това един месец след

спиране на лечението. Обсъдете с Вашия лекар кой е най-подходящият метод на контрацепция за Вас.

### **Фусотра с алкохол**

Говорете с Вашия лекар преди да приемате алкохол. Внимавайте с консумацията на алкохол заедно с лекарства за епилепсия, включително Фусотра.

- Приемът на алкохол, докато приемате Фусотра, може да понижи вниманието Ви и да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.
- Приемът на алкохол, докато приемате Фусотра, може да предизвика засилване на чувствата Ви за гняв, обърканост или тъга.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не спирайте лечението без първо да го обсъдите с Вашия лекар.

- Фусотра не се препоръчва по време на бременност.
- Трябва да използвате надежден метод за контрацепция, за да избегнете забременяване, докато се лекувате с Фусотра. Вие трябва да продължите да правите това, в продължение на един месец след прекратяване на лечението. Кажете на Вашия лекар, ако приемате хормонални противозачатъчни средства. Фусотра може да намали ефективността на някои хормонални противозачатъчни средства, като левоноргестрел. Вие трябва да използвате други форми на безопасна и ефективна контрацепция (като презерватив или спирала), когато приемате Фусотра. Вие трябва също да правите това, в продължение на един месец, след спиране на лечението. Обсъдете с Вашия лекар, кой вид контрацепция може да бъде подходящ за Вас.

Не е известно дали съставките на Фусотра могат да преминават в кърмата.

Лекарят ще прецени ползите и рисковете за Вашето бебе от приема на Фусотра, докато кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не работете с машини, докато не сте сигурни как Ви действа Фусотра.

Трябва да говорите с Вашия лекар относно ефекта на епилепсията върху способността за шофиране и работа с машини.

- Фусотра може да предизвика замаяност или сънливост, особено в началото на лечението. Ако Ви се случи това, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.
- Приемът на алкохол, докато приемате Фусотра, може да засили тези ефекти.

### **Фусотра съдържа сорбитол**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете Фусотра.

Приемането на Фусотра с други антиепилептични лекарства, които съдържат сорбитол, може да повлияе силата на тяхното действие. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някакво(и) друго(и) антиепилептично(и) лекарство(а) със сорбитол.

## **3. Как да приемате Фусотра**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### Каква доза да приемате

Обичайната начална доза е 2 mg (4 ml) веднъж дневно преди лягане.

- Вашият лекар може да я повишава постепенно с по 2 mg (4 ml), до поддържаща доза между 4 mg (8 ml) и 12 mg (24 ml), в зависимост от Вашия отговор.
- Ако имате леки или умерени чернодробни проблеми, Вашата доза не трябва да надвишава 8 mg на ден и увеличаването на Вашата доза трябва да става поне през 2 седмици.
- Не приемайте по-висока доза Фусотра, от препоръчаната от Вашия лекар. Може да са необходими няколко седмици, за да се определи подходящата за Вас доза Фусотра.

### Как да приемате лекарството

Фусотра е за перорално приложение. Можете да приемате Фусотра с или без храна и винаги трябва да се приема по един и същ начин. Например, ако решите да приемате Фусотра с храна, винаги го приемайте по този начин.

За дозиране моля, използвайте предоставените спринцовка за перорални форми и адаптор.

По-долу са дадени инструкции за това как да се използват спринцовката за перорални форми и адаптора:



1. Разклатете за най-малко 5 секунди преди употреба.
2. Натиснете надолу и завъртете капачката, за да отворите бутилката.
3. Поставете адаптора в гърлото на бутилката, докато се уплътни добре.
4. Натиснете докрай буталото на спринцовката за перорални форми.
5. Вкарайте спринцовката за перорални форми доколкото е възможно навътре в отвора на адаптора.
6. Обърнете бутилката обратно и изтеглете предписаното количество Фусотра от бутилката.
7. Изправете бутилката и извадете спринцовката за перорални форми.
8. Оставете адаптора в гърлото на бутилката и поставете обратно капачката на бутилката. Измийте спринцовката за перорални форми с чиста вода и подсушете добре.

### Ако сте приели повече от необходимата доза Фусотра

Ако сте приели повече от необходимата доза Фусотра, веднага се свържете с Вашия лекар. Може да усетите объркване, възбуда и агресивно поведение.

### **Ако сте пропуснали да приемете Фусотра**

- Ако сте пропуснали да приемете Фусотра, изчакайте до следващата доза и тогава продължете както обикновено.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако сте пропуснали по-малко от 7 дни от лечението с Фусотра, продължете да приемате Вашата ежедневна доза, според първоначалните указания на Вашия лекар.
- Ако пропуснете повече от 7 дни от лечението с Фусотра, веднага се обърнете към Вашия лекар.

### **Ако сте спрели приема на Фусотра**

Приемайте Фусотра, толкова дълго, колкото лекарят Ви е препоръчал. Не спирайте приема, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го направите. Вашият лекар може да намали дозата Ви бавно, за да избегне възвръщане или влошаване на Вашите припадъци (пристъпи). Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Малък брой хора, лекувани с антиепилептични лекарства, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в някой момент имате такива мисли, веднага се свържете с Вашия лекар.

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 от 10 потребители):

- чувство за замаяност
- чувство за сънливост (дремливост)

**Чести** (могат да засегнат повече от 1 от 100 потребители):

- повишен или намален апетит, наддаване на тегло
- чувство за агресивност, гняв, раздразнимост, тревожност или обърканост
- затруднена походка или други проблеми с равновесието (атаксия, нарушения на походката, нарушения на равновесието)
- забавен говор (дизартрия)
- замъглено или двойно виждане (диплопия)
- световъртеж (вертиго)
- повдигане (гадене)
- болка в гърба
- чувство на силна умора (уморяемост)
- припадък.

**Нечести** (могат да засегнат повече от 1 от 1000 потребители):

- мисли да се самонараните или да сложите край на живота си (мисли за самоубийство), опити да сложите край на живота си (опит за самоубийство)

**С неизвестна честота** (за честотата на тази нежелана реакция не може бъде направена оценка от наличните данни) са:

- обрив, обхващащ големи части от тялото, висока телесна температура, повишени нива на чернодробните ензими, отклонение в резултатите от изследване на кръвта (еозинофилия), уголемени лимфни възли и засягане на други органи в тялото (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, която е известна като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност).

Спрете приложението на перампанел, ако получите такива симптоми, и се свържете незабавно с Вашия лекар, за да потърсите неотложна медицинска помощ. Вижте също точка 2.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Фусомпра**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Ако в бутилката има останала суспензия повече от 90 дни след първото ѝ отваряне, не трябва да я използвате.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Фусомпра**

- Активното вещество е перампанел. Всеки милилитър съдържа 0,5 mg перампанел.
- Другите съставки са сорбитол (E420), течен (кристализиращ); микрокристална целулоза (E460), кармелоза натрий (E466), поллоксамер 188, симетикон емулсия 30% (съдържаща пречистена вода, силиконово масло, полисорбат 65, метилцелулоза, силикагел, макрогол стеарат, сорбинова киселина, бензоена киселина и сярна киселина), лимонена киселина, безводна (E330); натриев бензоат (E211) и пречистена вода.

#### **Как изглежда Фусомпра и какво съдържа опаковката**

Фусомпра 0,5 mg/ml перорална суспензия е бяла до почти бяла суспензия. Предлага се в бутилка от 340 ml с 2 градуирани спринцовки за перорални форми и адаптор за гърлото на бутилката (PIBA) от LDPE.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Обединено кралство  
имейл: EUmedinfo@eisai.net

#### **Производител**

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Обединено кралство  
имейл: EUmedinfo@eisai.net

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

**България**  
Eisai Ltd.  
Тел.: + 44 (0)208 600 1400  
(Обединено кралство)

**Magyarország**  
Eisai Ltd.  
Tel.: + 44 (0)208 600 1400  
Egyesült Királyság

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

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

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

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

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

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

**Eesti**  
Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(Ühendkuningriik)

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

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

**Polska**  
Eisai Ltd.  
Tel.: + 44 (0)208 600 1400  
(Wielka Brytania)

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

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

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

**România**  
Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(Marea Britanie)

**Hrvatska**  
Eisai Ltd.  
Tel : + 44 (0)208 600 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenija**  
Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(Velika Britanija)

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

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

**Ísland**

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

**Suomi/Finland**

Eisai AB

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

(Ruotsi)

**Italia**

Eisai S.r.l.

Tel: + 39 02 5181401

**Sverige**

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

**United Kingdom**

Eisai Europe Ltd.

Tel: +44 (0)208 600 1400

**Latvija**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)208 600 1400

(Liebritānija)

**Lietuva**

Eisai Ltd.

Tel. + 44 (0)208 600 1400

(Jungtinė Karalystė)

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

**Приложение IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**



## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за перампанел, научните заключения на СНМР са, както следва:

Лекарствената реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) във връзка с приложение на перампанел за пръв път се съобщава в ПАДБ през 2014 г. Случаят е 13-годишно момиче, което проявява клинична картина на DRESS след повишаване на дозата на перампанел от 4 на 8 mg и развива остър респираторен дистрес, което налага механична вентилация и вазопресори, метилпреднизолон и i.v. имуноглобулин. Пациентката се подобрява след спиране на антиепилептиците. DRESS се потвърждава от кожна биопсия. Тъй като се касае за показателен случай, проблемът за DRESS е предмет на внимателно преразглеждане във всички последващи ПАДБ. Вторият случай на DRESS, за който се съобщава в периода на този ПАДБ при 10-годишен пациент, има няколко възможни смущаващи фактора, но не може да се изключи връзка с експозиция на перампанел, особено като се вземат предвид ДВАТА случая на възобновяване на симптомите при повторно приложение. Към настоящия момент има два случая на DRESS и сериозните кожни нежелани реакции вече са определени като присъщи за класа антиепилептични лекарства. Като се вземат предвид наличните данни за връзката между перампанел и сериозни кожни реакции в тяхната цялост, се стига до заключение, че има достатъчно данни, които налагат актуализиране на точки 4.4 и 4.8 в КХП и листовката, за да се отрази рискът от DRESS.

СНМР се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за перампанел СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) перампанел, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СНМР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.