

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 2 mg filmovertrukne tabletter
Fycompa 4 mg filmovertrukne tabletter
Fycompa 6 mg filmovertrukne tabletter
Fycompa 8 mg filmovertrukne tabletter
Fycompa 10 mg filmovertrukne tabletter
Fycompa 12 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fycompa 2 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg perampanel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 2 mg tablet indeholder 78,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Fycompa 4 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 4 mg perampanel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 4 mg tablet indeholder 157,0 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Fycompa 6 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 6 mg perampanel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 6 mg tablet indeholder 151,0 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Fycompa 8 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 8 mg perampanel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 8 mg tablet indeholder 149,0 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Fycompa 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg perampanel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 10 mg tablet indeholder 147,0 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Fycompa 12 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 12 mg perampanel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 12 mg tablet indeholder 145,0 mg

lactose (som monohydrat).
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Fycompa 2 mg filmovertrukne tabletter

Orange, rund, bikonveks tablet, præget med E275 på den ene side og med '2' på den anden side

Fycompa 4 mg filmovertrukne tabletter

Rød, rund, bikonveks tablet, præget med E277 på den ene side og med '4' på den anden side

Fycompa 6 mg filmovertrukne tabletter

Lyserød, rund, bikonveks tablet, præget med E294 på den ene side og med '6' på den anden side

Fycompa 8 mg filmovertrukne tabletter

Lilla, rund, bikonveks tablet, præget med E295 på den ene side og med '8' på den anden side

Fycompa 10 mg filmovertrukne tabletter

Grøn, rund, bikonveks tablet, præget med E296 på den ene side og med '10' på den anden side

Fycompa 12 mg filmovertrukne tabletter

Blå, rund, bikonveks tablet, præget med E297 på den ene side og med '12' på den anden side

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fycompa er indiceret som tillægsbehandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne og unge patienter fra 12 år med epilepsi.

Fycompa er indiceret som tillægsbehandling af primært generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne og unge patienter fra 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og unge

Fycompa skal titreres i henhold til det individuelle patientrespons for at optimere balancen mellem virkning og tolerabilitet.

Perampanel skal tages oralt én gang dagligt ved sengetid.

Partielle anfald

Perampanel har, ved doser på 4 mg/dag til 12 mg/dag, vist sig at være en virkningsfuld behandling til partielle anfald.

Behandling med Fycompa bør påbegyndes med en dosis på 2 mg/dag. Dosis kan øges på grundlag af klinisk respons og tolerabilitet med stigninger på 2 mg (enten ugentligt eller hver 2. uge under hensyntagen til halveringstiden som beskrevet nedenfor) til en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/dag til

8 mg/dag. Afhængigt af individuel klinisk respons og tolerabilitet ved en dosis på 8 mg/dag, kan dosis øges med stigninger på 2 mg/dag til 12 mg/dag. Patienter, der samtidig tager lægemidler, som ikke forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med to ugers intervaller. Patienter, der samtidig tager lægemidler, som forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med en uges intervaller.

Primært generaliserede tonisk-kloniske anfald

Perampanel er ved doser på op til 8 mg/dag vist at være en virkningsfuld behandling til primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Behandling med Fycompa bør påbegyndes med en dosis på 2 mg/dag. Dosis kan øges på grundlag af klinisk respons og tolerabilitet med stigninger på 2 mg (enten ugentligt eller hver 2. uge under hensyntagen til halveringstiden som beskrevet nedenfor) til en vedligeholdelsesdosis på op til 8 mg/dag. Afhængigt af individuelt klinisk respons og tolerabilitet ved en dosis på 8 mg/dag kan dosis øges op til 12 mg/dag, hvilket kan være effektivt til nogle patienter (se pkt. 4.4). Patienter, der samtidig tager lægemidler, som ikke forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med to ugers intervaller. Patienter, der samtidig tager lægemidler, som forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med en uges intervaller.

Seponering

Det anbefales, at seponering foretages gradvist for at minimere risikoen for recidiverende epilepsianfald. På grund af den lange halveringstid og den efterfølgende langsomme reduktion i plasmakoncentration kan perampanel dog seponeres pludseligt, hvis det er absolut nødvendigt.

Glemte doser

En enkelt glemt dosis: Da perampanel har en lang halveringstid, bør patienten vente og tage den næste dosis som planlagt.

Hvis mere end 1 dosis glemmes i en sammenhængende periode på mindre end 5 halveringstider (3 uger for patienter, der ikke tager perampanel metabolisme-inducerende antiepileptika (AED), 1 uge for patienter, der tager perampanel metabolisme-inducerende AED'er (se pkt. 4.5)), skal det overvejes at genstarte behandlingen fra det sidste doseringsniveau.

Hvis en patient har afbrudt perampanel i en sammenhængende periode på over 5 halveringstider, anbefales det, at de indledende doseringsanbefalinger, der beskrives ovenfor, følges.

Ældre (fra 65 år)

Kliniske studier af epilepsi med Fycompa omfattede ikke et tilstrækkeligt antal personer, i alderen fra 65 år til at bestemme om de responderede anderledes end yngre personer. Analyse af sikkerhedsinformation hos 905 perampanelbehandlede ældre personer (i dobbeltblinde studier af ikke-epileptiske indikationer) afslørede ingen aldersrelaterede forskelle i sikkerhedsprofil. I kombination med den manglende aldersrelaterede forskel i perampanel-eksponering indikerer resultaterne, at der ikke er behov for dosisjustering hos ældre. Perampanel bør anvendes med forsigtighed til ældre, og muligheden for lægemiddelinteraktioner hos patienter i behandling med flere lægemidler skal tages i betragtning (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Anvendelse til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller til patienter, der gennemgår hæmodialyse, anbefales ikke.

Nedsat leverfunktion

Dosisøgninger hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion skal baseres på klinisk respons og tolerabilitet. For patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion kan doseringen påbegyndes med 2 mg. Patienterne bør optitreres med 2 mg doser, ikke hurtigere end hver 2. uge baseret på tolerabilitet og virkning.

Perampanel-dosering til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion bør ikke overstige 8 mg. Anvendelse til patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales ikke.

Pædiatrisk population

Perampanels sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Fycompa skal tages som en enkelt oral dosis ved sengetid. Den kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletten skal sluges hel sammen med et glas vand. Den må ikke tygges, knuses eller deles. Tabletterne kan ikke deles akkurat, da de ikke har en delekærv.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker

Der blev rapporteret selvmordstanker og -adfærd hos patienter behandlet med antiepileptika for flere indikationer. En meta-analyse af randomiserede placebo-kontrollerede studier af antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen for denne risiko er ukendt, og tilgængelige data ekskluderer ikke muligheden for en forøget risiko med perampanel.

Derfor skal patienterne overvåges for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og der skal overvejes hensigtsmæssig behandling. Patienter (og deres plejere) skal rådes til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller -adfærd.

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret (hyppighed ikke kendt; se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med perampanel.

Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Symptomerne på DRESS omfatter typisk, men ikke udelukkende, feber, udslæt i forbindelse med anden organsystempåvirkning, lymfadenopati, unormale leverfunktionsprøver og eosinofili. Det er vigtigt at bemærke, at der kan forekomme tidlige manifestationer af overfølsomhed, såsom feber eller lymfadenopati, selv om der ikke er synligt udslæt. Hvis der opstår tegn eller symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, bør perampanel omgående seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (efter behov).

Nervesystemet

Perampanel kan forårsage svimmelhed og døsigthed, og derfor kan det påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.7).

Oral antikonception

Ved doser på 12 mg/dag kan Fycompa nedsætte virkningen af progesteron-indeholdende hormonal antikonception. I disse tilfælde bør der anvendes en ekstra ikke-hormonal antikonceptionsmetode, når der anvendes Fycompa (se pkt. 4.5).

Faldtendens

Der er tilsyneladende en forøget faldtendens, især hos ældre. Den underliggende årsag er ikke klar.

Aggression

Der er blevet rapporteret aggressiv og fjendtlig adfærd hos patienter, der fik perampanel. I kliniske studier blev aggression, vrede og irritabilitet rapporteret hyppigere hos perampanelbehandlede patienter ved højere doser. De fleste rapporterede hændelser var enten lette eller moderate, og patienterne kom i bedring enten spontant eller efter dosisjustering. Tanker om at udøve skade på andre, fysiske overgreb eller truende adfærd blev imidlertid observeret hos nogle patienter (< 1 % i kliniske studier med perampanel). Patienter og plejere skal informeres om straks at kontakte en sundhedsperson, hvis der bemærkes signifikante ændringer i humør eller adfærdsmønstre. Perampaneldosis bør reduceres, hvis sådanne symptomer opstår, og perampanel bør straks seponeres, hvis symptomerne er svære.

Mulighed for misbrug

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med tidligere stofmisbrug, og patienterne bør overvåges for symptomer på misbrug af perampanel.

Samtidige CYP3A-inducerende antiepileptika

Responstrater efter tilføjelse af perampanel ved faste doser var mindre, hvis patienterne fik samtidige CYP3A-enzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, oxcarbazepin) sammenlignet med responstrater hos patienter, der fik samtidige ikke-enzyminducerende antiepileptika. Patienternes respons bør overvåges, når de skiftes fra samtidige ikke-inducerende antiepileptika til enzyminducerende lægemidler og omvendt. Afhængig af individuelt klinisk respons og tolerabilitet, kan dosis øges eller nedsættes i trin på 2 mg (se pkt. 4.2).

Andre samtidige (ikke-antiepileptiske) CYP-inducerende eller -hæmmende lægemidler

Patienterne bør overvåges nøje for tolerabilitet og klinisk respons, når CYP-induktorer eller -hæmmere tilføjes eller fjernes, da plasmaniveauerne af perampanel kan falde eller stige. Det kan være nødvendigt at justere dosis af perampanel i overensstemmelse hermed.

Fycompa indeholder lactose, og derfor bør det ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fycompa anses ikke for at være en potent induktor eller hæmmer af CYP- eller UGT-enzymet (se pkt. 5.2).

Oral antikonception

Hos raske kvinder, der fik Fycompa ved en dosis på 12 mg (men ikke 4 eller 8 mg/dag) i 21 dage samtidig med oral kontraktion af kombinationstypen, blev det vist, at Fycompa nedsatte eksponeringen af levonorgestrel (gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier blev begge reduceret med 40 %). AUC for ethinyløstradiol blev ikke påvirket af Fycompa 12 mg, hvorimod C_{max} blev reduceret med 18 %. Derfor skal muligheden for en nedsat effektivitet af progesteron-indeholdende oral kontraktion overvejes for kvinder, der har behov for Fycompa 12 mg/dag, og der skal bruges en anden sikker metode (intrauterin anordning (IUD), kondom) (se pkt. 4.4).

Interaktioner mellem Fycompa og andre antiepileptika:

De mulige interaktioner mellem Fycompa (op til 12 mg én gang dagligt) og andre antiepileptika (AED'er) blev vurderet i kliniske studier og evalueret i den populationsfarmakokinetiske analyse af fire puljede fase 3-studier, herunder patienter med partielle anfald og primært generaliserede tonisk-kloniske anfald. Virkningen af disse interaktioner på de gennemsnitlige steady-state-

koncentrationer opsummeres i den følgende tabel.

Samtidig administreret AED	AED'ers indflydelse på Fycompa-koncentrationen	Fycompas indflydelse på AED-koncentrationen
Carbamazepin	2,75 gange reduktion	<10 % reduktion
Clobazam	Ingen indflydelse	<10 % reduktion
Clonazepam	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse
Lamotrigin	Ingen indflydelse	<10 % reduktion
Levetiracetam	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse
Oxcarbazepin	1,9 gange reduktion	35 % forhøjelse ¹⁾
Phenobarbital	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse
Phenytoin	1,7 gange reduktion	Ingen indflydelse
Topiramat	19 % reduktion	Ingen indflydelse
Valproinsyre	Ingen indflydelse	<10 % reduktion
Zonisamid	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse

1) Den aktive metabolit monohydroxycarbazepin blev ikke vurderet.

Nogle antiepileptika, som kaldes CYP450 3A-enzyminduktorer (carbamazepin, phenytoin, oxcarbazepin), har vist sig at øge perampanels clearance og derved sænke plasmakoncentrationen af perampanel. Omvendt kan seponering af en samtidig CYP450 3A-enzyminduktor forventes at øge plasmakoncentrationerne af perampanel, og det kan være nødvendigt med en dosisreduktion.

Carbamazepin, en kendt potent enzyminduktor, reducerede perampanel-niveauerne med to tredjedele i et studie, der blev udført med raske personer.

Et lignende resultat blev set i en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik perampanel op til 12 mg/dag, og hos patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til 8 mg/dag, i placebokontrollerede kliniske studier. Den totale clearance af Fycompa blev forøget, når det blev administreret med carbamazepin (2,75 gange), phenytoin (1,7 gange) og oxcarbazepin (1,9 gange), som er kendte induktorer af enzymer for metabolismen (se pkt. 5.2). Denne virkning skal tages med i overvejelserne og behandles, når disse antiepileptika tilføjes eller seponeres fra patientens behandlingsprogram.

I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik Fycompa op til 12 mg/dag i placebokontrollerede kliniske studier, påvirkede Fycompa ikke på klinisk relevant vis clearance af clonazepam, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin, topiramat, zonisamid, carbamazepin, clobazam, lamotrigin og valproinsyre ved den højeste evaluerede perampanel-dosis (12 mg/dag).

I den farmakokinetiske analyse af epilepsipopulationen fandtes det, at perampanel reducerede clearance af oxcarbazepin med 26 %. Oxcarbazepin metaboliseres hurtigt af cytosolisk reductaseenzym til den aktive metabolit, monohydroxycarbazepin. Virkningen af perampanel på monohydroxycarbazepinkoncentrationer er ukendt.

Perampanel doseres til klinisk virkning uanset andre AED'er.

Virkning af perampanel på CYP3A-substrater

Hos raske personer reducerede Fycompa (6 mg én gang dagligt i 20 dage) AUC for midazolam med 13 %. En større reduktion i eksponeringen over for midazolam (eller andre følsomme CYP3A-substrater) ved højere doser af Fycompa kan ikke udelukkes.

CYP-induktors indvirkning på perampanels farmakokinetik

Potente CYP-induktorer, såsom rifampicin og perikon, forventes at reducere perampanelkoncentrationen, og muligheden for højere plasmakoncentrationer af reaktive metabolitter

under deres tilstedeværelse kan ikke udelukkes. Det er blevet vist, at felbamat reducerer koncentrationen af nogle lægemidler og kan muligvis også reducere perampanelkoncentrationen.

Virkning af CYP-hæmmere på farmakokinetikken af perampanel

Hos raske personer forøgede CYP3A4-hæmmeren ketoconazol (400 mg én gang dagligt i 10 dage) perampanel AUC med 20 %, og det forlængede halveringstiden af perampanel med 15 % (67,8 t vs. 58,4 t). Større virkninger kan ikke udelukkes, hvis perampanel kombineres med en CYP3A4-hæmmer med en længere halveringstid end ketoconazol, eller hvis hæmmeren gives til mere langvarig behandling.

Levodopa

Hos raske personer havde Fycompa (4 mg én gang dagligt i 19 dage) ingen virkning på C_{max} eller AUC af levodopa.

Alkohol

Virkingen af perampanel på opgaver, der kræver opmærksomhed og årvågenhed, såsom evnen til at føre motorkøretøj, var additive eller supra-additive til alkohols egen virkning, som fundet i et farmakodynamisk interaktionsstudie med raske personer. Flere doser af perampanel 12 mg/dag forøgede niveauerne af vredesudbrud, forvirring og depression, som vurderet ved 5-punkts-skalaen Profile of Mood State (se pkt. 5.1). Disse virkninger kan også forekomme, når Fycompa anvendes i kombination med andre undertrykkere af centralnervesystemet (CNS).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

I en populationsfarmakokinetisk analyse af de unge patienter i fase 3 kliniske studier var der ingen bemærkelsesværdig forskel mellem denne population og den samlede population.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder og kontraception hos mænd og kvinder

Fycompa bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af perampanel til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerede ingen teratogen virkning hos rotter og kaniner, men der blev observeret embryotoksicitet hos rotter ved doser, der medførte toksicitet hos moderen (se pkt. 5.3). Fycompa bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Studier med diegivende rotter viser, at perampanel og/eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det er ukendt, om perampanel udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Fycompa seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I fertilitetsstudier med rotter blev der observeret langvarige og uregelmæssige østrus-cykluser ved høj dosis (30 mg/kg) hos hunner. Disse ændringer påvirkede imidlertid ikke fertiliteten og tidlig embryoudvikling. Der var ingen virkning på hannernes fertilitet (se pkt. 5.3). Perampanels virkning på human fertilitet er ikke klarlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fycompa påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Perampanel kan forårsage svimmelhed og døsigthed, og derfor kan det påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det frarådes, at patienterne fører motorkøretøj, betjener komplicerede maskiner eller foretager andre potentielt farlige aktiviteter, indtil det vides, om perampanel påvirker deres evne til at udføre disse opgaver (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I alle kontrollerede og ikke-kontrollerede studier af patienter med partielle anfald fik 1.639 personer perampanel, hvoraf 1.147 er blevet behandlet i 6 måneder, og 703 patienter er blevet behandlet i over 12 måneder.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede studier hos patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald har 114 personer fået perampanel, hvoraf 68 blev behandlet i 6 måneder, og 36 patienter blev behandlet i mere end 12 måneder.

Bivirkninger, der fører til seponering:

I de kontrollerede fase 3 kliniske studier af partielle anfald var seponeringshyppigheden på grund af en bivirkning 1,7 %, 4,2 % og 13,7 % hos patienter, der blev randomiseret til at få perampanel med de anbefalede doser på hhv. 4 mg, 8 mg og 12 mg/dag, og 1,4 % hos patienter, der blev randomiseret til placebo. De bivirkninger, der hyppigst (≥ 1 % i den samlede perampanel-gruppe og højere end placebo) førte til seponering var svimmelhed og døsigthed.

I det kontrollerede kliniske fase 3-studie af primært generaliserede tonisk-kloniske anfald var seponeringshyppigheden som et resultat af en bivirkning 4,9 % hos patienter, der blev randomiseret til at få perampanel 8 mg, og 1,2 % hos patienter, der blev randomiseret til placebo. Den bivirkning, der hyppigst (≥ 2 % i perampanelgruppen og større end placebo) førte til seponering, var svimmelhed.

Anvendelse efter markedsføringen

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret i forbindelse med behandling med perampanel (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

I nedenstående tabel er de bivirkninger, der blev identificeret baseret på en gennemgang af hele databasen over kliniske studier med Fycompa opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed. Den følgende konvention er blevet brugt til klassifikation af bivirkninger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt gruppe over hyppigheder er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit Øget appetit		

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser		Aggression Vrede Angst Forvirret tilstand	Selvordstanker Selvmordsforsøg	
Nervesystemet	Svimmelhed Døsighed	Ataksi Dysartri Balanceforstyrrelser Irritabilitet		
Øjne		Diplopi Sløret syn		
Øre og labyrint		Vertigo		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme		
Hud og subkutane væv				Lægemiddel-fremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmarter		
Almene symptomer		Gangforstyrrelser Træthed		
Undersøgelser		Vægtøgning		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Faldtendens		

* Se pkt. 4.4

Pædiatrisk population

Baseret på databasen over kliniske studier med data fra 196 unge, der blev eksponeret for perampanel i dobbeltblinde studier med patienter med partielle anfald og primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, svarede den overordnede sikkerhedsprofil hos unge til sikkerhedsprofilen hos voksne med undtagelse af aggression, som sås hyppigere hos unge end hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset klinisk erfaring med en overdosering af perampanel hos mennesker. I en rapport om en tilsigtet overdosering, der kunne have resulteret i en dosis på op til 264 mg, oplevede patienten hændelser med ændret psykisk status, ophidselse og aggressiv adfærd og kom sig uden sequelae. Der er ingen tilgængelig specifik antidot mod virkningerne af perampanel. Generel støttebehandling af patienten er indiceret, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Når den lange halveringstid tages med i overvejelserne, kan de virkninger, der forårsages af perampanel, være langvarige. På grund af den lave renale clearance er det usandsynligt, at særlige indgreb, såsom forceret dialyse eller hæmoperfusion, er nyttige.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation; Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX22

Virkningsmekanisme

Perampanel er en *first-in-class* selektiv, nonkompetitiv antagonist for den inotrope α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsyre (AMPA)-glutamatreceptor på postsynaptiske neuroner. Glutamat er den primære eksitoriske neurotransmitter i centralnervesystemet, og det er impliceret i flere neurologiske sygdomme forårsaget af neuronal overeksitering. Det menes, at aktivering af AMPA-receptorerne med glutamat er ansvarlig for de fleste hurtige eksitoriske synaptiske transmissioner i hjernen. I *in vitro*-studier konkurrerede perampanel ikke med AMPA for binding til AMPA-receptoren, men perampanel-bindingen blev fortrængt af nonkompetitive AMPA-receptorantagonister, hvilket indikerer, at perampanel er en nonkompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hæmmede perampanel en AMPA-induceret (men ikke NMDA-induceret) forøgelse i intracellulært calcium. *In vivo* forlængede perampanel signifikant latens af epilepsianfald i en model af AMPA-induceret epilepsi.

Den præcise mekanisme, hvorved perampanel udøver sin antiepileptiske virkninger hos mennesker, mangler stadig at blive helt belyst.

Farmakodynamisk virkning

En farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse (af virkning) blev udført på de puljede data fra 3 studier af virkning ved partielle anfald. Desuden blev en farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse (af virkning) udført i et studie af virkning ved primært generaliserede tonisk-kloniske anfald. I begge analyser er perampanel-eksponering korreleret med en nedsat anfaldshyppighed.

Psykomotorisk præstation

Enkelt eller gentagen dosering af 8 mg og 12 mg fremkaldte en dosisrelateret hæmning af den psykomotoriske præstation hos raske frivillige. Perampanels virkning på komplicerede opgaver, såsom evnen til at føre motorkøretøj, var additiv eller supra-additiv til den hæmmende virkning af alkohol. Den psykomotoriske præstationstestning vendte tilbage til niveauet ved *baseline* i løbet af 2 uger efter seponering af perampanel-dosering.

Kognitiv funktion

I et studie med raske frivillige til vurdering af virkningerne af perampanel på opmærksomhed og hukommelse ved hjælp af standardvurderinger blev der ikke fundet nogen virkning af perampanel efter enkelt og gentagen dosering af perampanel op til 12 mg/dag.

I et placebokontrolleret studie udført hos unge patienter blev der ikke observeret nogen signifikante ændringer i kognitiv funktion for perampanel i forhold til placebo målt ved Cognitive Drug Research (CDR) System Global Cognition Score. I det åbne forlængelsesstudie blev der ikke observeret nogen signifikante ændringer i global score med CDR-systemet efter 52 uger med perampanelbehandling (se pkt. 5.1 Pædiatrisk population).

Opmærksomhed og stemningsleje

Opmærksomhedsniveauet (arousal) blev reduceret på en dosisrelateret facon hos raske personer, der fik en dosis perampanel fra 4 til 12 mg/dag. Forværring i stemningslejet observeredes kun efter en dosering på 12 mg/dag. Ændringerne i stemningslejet var små og afspejlede en generel reduktion i opmærksomheden. Gentagen dosering med perampanel 12 mg/dag forstærkede også alkohols virkning på årvågenhed og opmærksomhed og forøgede vredesudbrud, forvirring og depression, vurderet ved hjælp af 5-punkts-skalaen Profile of Mood State.

Kardial elektrofysiologi

Perampanel forlængede ikke QTc-intervallet ved administration af daglige doser på op til 12 mg/dag og havde ikke en dosisrelateret eller klinisk vigtig virkning på QRS-varigheden.

Klinisk virkning og sikkerhed

Partielle anfald

Perampanels virkning ved partielle anfald blev fastlagt i tre 19-ugers, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med tillægsbehandling hos voksne og unge patienter. Personerne havde partielle anfald med eller uden sekundær generalisering, og var ikke tilstrækkeligt kontrollerede med en til tre samtidige AED'er. I løbet af en 6-ugers *baseline*periode skulle personerne have over fem epilepsianfald og ingen anfaldsfri periode længere end 25 dage. I disse tre studier havde personerne en gennemsnitlig epilepsivarighed på ca. 21,06 år. Mellem 85,3 % og 89,1 % af patienterne tog to til tre samtidige AED'er med eller uden samtidig stimulation af vagusnerven.

To studier (studie 304 og 305) sammenlignede doser af perampanel på 8 og 12 mg/dag med placebo, og det tredje studie (studie 306) sammenlignede doser af perampanel på 2, 4 og 8 mg/dag med placebo. I alle tre studier blev personerne randomiseret og titreret til den randomiserede dosis efter en 6-ugers *baseline*fase, der havde til formål at etablere hyppigheden af epilepsianfald ved *baseline* før randomisering. I alle tre studiers titreringsfase blev behandlingen påbegyndt med 2 mg/dag og øget gradvist hver uge med 2 mg/dag til måldosis. Personerne, der oplevede intolerable uønskede hændelser, kunne blive på den samme dosis, eller deres dosis kunne nedsættes til den tidligere tolererede dosis. I alle tre studier blev titreringsfasen efterfulgt af en vedligeholdelsesfase, der varede 13 uger, hvor patienterne skulle blive på en stabil dosis af perampanel.

De puljede 50 %-responsrater var 19 % med placebo, 29 % med 4 mg, 35 % med 8 mg og 35 % med 12 mg. Der blev observeret en statistisk signifikant reduktion i anfaldshyppigheden efter 28 dage (*baseline* til behandlingsfasen), sammenlignet med placebogruppen, med perampanel-behandling ved doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 og 306) og 12 mg/dag (studie 304 og 305). 50 %-responsraterne hos grupperne med 4 mg, 8 mg og 12 mg var hhv. 23,0 %, 31,5 % og 30,0 % ved kombination med enzyminducerende antiepileptika og hhv. 33,3 %, 46,5 % og 50,0 %, hvis perampanel blev givet i kombination med ikke-enzyminducerende antiepileptika. Disse studier viser, at administration af perampanel ved doser på 4 mg til 12 mg én gang dagligt var signifikant mere virkningsfuld end placebo som tillægsbehandling hos denne population.

Data fra placebokontrollerede studier viser, at forbedring i kontrol af epilepsianfald ses med en perampanel-dosis én gang dagligt på 4 mg, og denne fordel øges, når dosis forøges til 8 mg/dag. Der blev ikke observeret en behandlingsfordel ved en dosis på 12 mg sammenlignet med en dosis på 8 mg i den samlede population. Fordele ved en dosis på 12 mg blev observeret hos nogle patienter, der tolererer en dosis på 8 mg, og hvor det kliniske respons ved den dosis ikke var tilstrækkeligt. En klinisk meningsfuld reduktion i hyppigheden af epilepsianfald i forhold til placebo blev opnået allerede ved den anden uges dosering, når patienter nåede op på en daglig dosis på 4 mg.

1,7-5,8 % af patienterne, der fik perampanel i de kliniske studier, havde ikke epilepsianfald i løbet af den 3-måneders vedligeholdelsesperiode, sammenlignet med 0-1,0 % i placebogruppen.

Åbent forlængelsesstudie

97 % af de patienter, der gennemførte de randomiserede studier med partielle anfald, blev inkluderet i det åbne forlængelsesstudie (n=1.186). Patienter fra det randomiserede studie blev skiftet til perampanel i løbet af 16 uger, efterfulgt af en langvarig vedligeholdelsesperiode (≥ 1 år). Den gennemsnitlige daglige dosis var 10,05 mg.

Primært generaliserede tonisk-kloniske anfald

Perampanel som tillægsbehandling hos patienter i alderen 12 år og derover med idiopatisk generaliseret epilepsi, der oplever primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (studie 332). Egnede patienter på en stabil dosis af 1 til 3 AED'er, der oplevede mindst 3 primært generaliserede tonisk-kloniske anfald i

løbet af den 8-ugers *baseline*periode, blev randomiseret til enten perampanel eller placebo. Populationen omfattede 164 patienter (perampanel N=82, placebo N=82). Patienterne blev titreret til en måldosis på 8 mg dagligt eller den højeste tolererede dosis i løbet af fire uger og behandlet i yderligere 13 uger med det sidste dosisniveau, der blev opnået ved slutningen af titreringsperioden. Den totale behandlingsperiode var 17 uger. Studielægemidlet blev givet én gang dagligt.

50 %-responsraten for primært generaliserede tonisk-kloniske anfald i løbet af vedligeholdelsesperioden var signifikant højere i perampanelgruppen (58,0 %) end i placebogruppen (35,8 %), $p=0,0059$. 50 %-responsraten var 22,2 % i kombination med enzyminducerende antiepileptika og 69,4 %, når perampanel blev givet i kombination med ikke-enzyminducerende antiepileptika. Antallet af personer, der fik perampanel og tog enzyminducerende antiepileptika, var lille ($n=9$). Den mediane procentvise ændring i hyppigheden af primære generaliserede tonisk-klonisk krampeanfald pr. 28 dage i løbet af titrerings- og vedligeholdelsesperioderne (kombineret), relativt til præ-randomisering, var større med perampanel (-76,5 %) end med placebo (-38,4 %), $p<0,0001$. I løbet af den 3 måneder lange vedligeholdelsesperiode holdt 30,9 % (25/81) af patienterne, der fik perampanel i de kliniske studier, op med at få PGTC-krampeanfald, sammenlignet med 12,3 % (10/81) i placebogruppen.

Andre undertyper af idiopatisk generaliseret epilepsi

Perampanels virkning og sikkerhed hos patienter med myokloniske anfald er ikke klarlagt. De tilgængelige data er utilstrækkelige til at nå til nogen konklusion.

Perampanels virkning til behandling af absenceanfald er ikke blevet demonstreret. I studie 332 stoppede anfaldene hos patienter med PGTC-anfald, der også havde samtidige myokloniske anfald, hos 16,7 % (4/24) af patienterne i perampanel-gruppen sammenlignet med 13,0 % (3/23) i placebogruppen. Hos patienter med samtidige absenceanfald stoppede anfaldene hos 22,2 % (6/27) af patienterne i perampanel-gruppen sammenlignet med 12,1 % (4/33) i placebogruppen. Alle anfald holdt op hos 23,5 % (19/81) af patienterne i perampanel-gruppen sammenlignet med 4,9 % (4/81) i placebogruppen.

Åben forlængelsesfase

Ud af de 140 personer, som gennemførte studie 332, indgik 114 personer (81,4 %) i forlængelsesfasen. Patienter fra det randomiserede studie blev skiftet til perampanel i løbet af 6 uger, efterfulgt af en langvarig vedligeholdelsesperiode (≥ 1 år). I forlængelsesfasen fik 73,7 % af personerne en modal daglig perampaneldosis på over 4 til 8 mg/dag, og 16,7 % fik en modal daglig dosis på over 8 til 12 mg/dag. En reduktion i hyppigheden af PGTC-krampeanfald på mindst 50 % blev set hos 65,9 % af personerne efter 1 års behandling i løbet af forlængelsesfasen (i forhold til deres *baseline*-anfaldshyppighed før perampanel). Disse data var i overensstemmelse med data for den procentvise ændring i anfaldshyppighed og viste, at for PGTC var 50 %-responsraten generelt stabil i tidsperioden fra ca. uge 26 til og med slutningen af år 2. Lignende resultater blev observeret, når alle anfald og absencer *versus* myokloniske anfald blev evalueret over tid.

Konvertering til monoterapi

I et retrospektivt studie af klinisk praksis konverterede 51 patienter med epilepsi, der fik perampanel som tillægsbehandling, til monoterapi med perampanel. Hovedparten af disse patienter havde partielle anfald i anamnesen. Ud af disse vendte 14 patienter (27 %) tilbage til tillægsbehandling i de følgende måneder. Fireogtredive (34) patienter blev fulgt i mindst 6 måneder, og ud af disse blev 24 patienter (71 %) på monoterapi med perampanel i mindst 6 måneder. Ti (10) patienter blev fulgt i mindst 18 måneder, og ud af disse blev 3 patienter (30 %) på monoterapi med perampanel i mindst 18 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Fycompa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med behandlingsresistent epilepsi (fokale og aldersrelaterede epilepsisyndromer) (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til unge).

De tre pivotale dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier inkluderede 143 unge fra 12 til 18 år. Resultaterne hos disse unge var sammenlignelige med de resultater, der blev set hos den voksne population.

Studie 332 inkluderede 22 unge fra 12 til 18 år. Resultaterne hos disse unge var sammenlignelige med de resultater, der blev set hos den voksne population.

Et 19-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med en åben forlængelsesfase (studie 235) blev udført for at vurdere Fycompas korttidsvirkninger på kognitiv funktion (målområde for dosis 8 til 12 mg én gang dagligt) som tillægsbehandling hos 133 (Fycompa n = 85, placebo n = 48) unge patienter i alderen 12 til under 18 år med utilstrækkeligt kontrollerede partielle anfald. Den kognitive funktion blev vurderet ved Cognitive Drug Research (CDR) System Global Cognition t-Score, som er en sammensat score afledt fra 5 domæner, der tester Power of Attention, Continuity of Attention, Quality of Episodic Secondary Memory, Quality of Working Memory, og Speed of Memory. Den gennemsnitlige ændring (SD) fra baseline til slutningen af den dobbeltblindede behandling (19 uger) i CDR System Global Cognition t-Score var 1,1 (7,14) i placebogruppen og (minus) -1,0 (8,86) i perampanelgruppen med en forskel mellem behandlingsgrupperne i mindste kvadraters-gennemsnit på (95 % CI) = (minus) -2,2 (-5,2; 0,8). Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne (p = 0,145). CDR System Global Cognition t-Scores for placebo og perampanel var hhv. 41,2 (10,7) og 40,8 (13,0) ved baseline. For patienter, der fik perampanel i det åbne forlængelsesstudie (n = 112), var den gennemsnitlige ændring (SD) fra baseline til slutningen af den åbne behandling (52 uger) i CDR System Global Cognition t-Score (minus) -1,0 (9,91). Dette var ikke statistisk signifikant (p = 0,96). Efter op til 52 ugers behandling med perampanel (n = 114) blev der ikke observeret nogen virkning på knoglevæksten. Der blev ikke set nogen virkning på vægt, højde og kønsudvikling efter op til 104 ugers behandling (n = 114).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Perampanels farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske voksne personer (aldersinterval fra 18 til 79 år), voksne og unge med partielle anfald og primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, voksne med Parkinsons sygdom, voksne med diabetisk neuropati, voksne med multipel sklerose og personer med nedsat leverfunktion.

Absorption

Perampanel absorberes let efter oral administration uden evidens for en udpræget first-pass-metabolisme. Administration af perampanel-tabletter sammen med et måltid med et højt fedtindhold påvirkede ikke den maksimale plasmaeksposering (C_{max}) eller den totale eksposering (AUC_{0-inf}) af perampanel. T_{max} var forsinket med ca. 1 time sammenlignet med fastende tilstande.

Fordeling

Data fra *in vitro*-studier indikerer, at perampanel er ca. 95 % bundet til plasmaproteiner.

In vitro-studier viser, at perampanel ikke er et substrat eller en signifikant hæmmer af organiske aniontransporterende polypeptider (OATP) 1B1 og 1B3, organiske aniontransportere (OAT) 1, 2, 3 og 4, organiske kationtransportere (OCT) 1, 2 og 3, og efflux-transportere P-glykoprotein og Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Biotransformation

Perampanel bliver metaboliseret i udstrakt grad via primær oxidation og sekventiel glukuronidering. Metabolismen af perampanel er primært medieret via CYP3A baseret på resultater fra kliniske studier hos raske personer, der fik administreret radioaktivt mærket perampanel, og støttet af *in vitro*-studier med rekombinante humane CYP'er og humane levermikrosomer.

Efter administration af radioaktivt mærket perampanel blev der kun observeret sporstoffer fra perampanel-metabolitter i plasma.

Elimination

Efter administration af en radioaktivt mærket perampanel-dosis til enten 8 raske voksne eller ældre personer blev ca. 30 % af den genfundne radioaktivitet fundet i urinen og 70 % i fæces. I urin og fæces bestod den genfundne radioaktivitet primært af en blanding af oxidative og konjugerede metabolitter. I en populationsfarmakokinetisk analyse af puljede data fra 19 fase 1-studier var den gennemsnitlige $t_{1/2}$ af perampanel 105 timer. Ved dosering i kombination med den potente CYP3A-induktor carbamazepin var den gennemsnitlige $t_{1/2}$ 25 timer.

Linearitet/non-linearitet

Hos raske personer øgedes plasmakoncentrationerne af perampanel direkte proportionalt med de administrerede doser i intervallet fra 2-12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik perampanel i doser på op til 12 mg/dag, og patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til 8 mg/dag, i placebokontrollerede kliniske studier, blev der fundet et lineært forhold mellem dosis og perampanel-plasmakoncentration.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Perampanels farmakokinetik efter en enkelt 1 mg dosis blev evalueret hos 12 personer med let til moderat nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh A og B), sammenlignet med 12 raske, demografisk matchede personer. Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance af ubundet perampanel hos personer med let nedsat leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchede kontroller, og hos personer med moderat nedsat leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchede kontroller. $T_{1/2}$ var længere hos personer med let nedsat leverfunktion (306 t vs. 125 t) og hos personer med moderat nedsat leverfunktion (295 t vs. 139 t), sammenlignet med matchede raske personer.

Nedsat nyrefunktion

Perampanels farmakokinetik er ikke blevet formelt evalueret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Perampanel elimineres næsten udelukkende ved metabolisme efterfulgt af en hurtig udskillelse af metabolitterne. Kun sporstoffer fra perampanel-metabolitter observeres i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der havde kreatinin-clearance i intervallet fra 39 til 160 ml/min og fik perampanel op til 12 mg/dag i placebokontrollerede kliniske studier, var perampanel-clearance ikke påvirket af kreatinin-clearance. I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til 8 mg/dag i et placebokontrolleret klinisk studie, var perampanel-clearance ikke påvirket af kreatinin-clearance ved *baseline*.

Køn

I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik perampanel op til 12 mg/dag, og patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til 8 mg/dag, i placebokontrollerede kliniske studier, var perampanel-clearance hos kvinder (0,54 l/t) 18 % lavere end hos mænd (0,66 l/t).

Ældre (fra 65 år)

I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald (aldersinterval fra 12 til 74 år) og primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (aldersinterval fra 12 til 58 år), der fik perampanel op til 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerede kliniske studier, blev der ikke fundet nogen signifikant virkning af alder på perampanel-clearance. Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos ældre (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analyse af de unge patienter med puljede resultater fra fase 2 og 3 kliniske studier var der ingen bemærkelsesværdig forskel mellem denne population og den samlede population.

Studier af lægemiddelinteraktion

Vurdering af lægemiddelinteraktioner in vitro

Lægemiddelmetaboliserende enzymhæmning

I humane levermikrosomer havde perampanel (30 µmol/l) en svag hæmmende virkning på CYP2C8 og UGT1A9 blandt større hepatiske CYP'er og UGT'er.

Lægemiddelmetaboliserende enzyminduktion

Sammenlignet med positive kontroller (herunder phenobarbital, rifampicin) blev det fundet, at perampanel havde en svag inducerede virkning på CYP2B6 (30 µmol/l) og CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) blandt større hepatiske CYP'er og UGT'er i humane hepatocytter i kultur.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til human terapeutiske doser, og kan muligvis være klinisk relevante:

I fertilitetsstudier med rotter blev der observeret langvarige og uregelmæssige østrus-cykluser ved den maksimalt tolererede dosis (30 mg/kg) hos hunner. Disse ændringer påvirkede imidlertid ikke fertiliteten og tidlig embryo-udvikling. Der var ingen virkning på hannernes fertilitet.

Udskillelse i mælken hos dyr blev målt hos rotter 10 dage post-partum. Niveauerne nåede et maksimum efter en time og var 3,65 gange niveauet i plasma.

I et toksicitetsstudie af præ- og postnatal udvikling hos rotter blev der observeret unormale fødsler og diegivningsforhold ved maternelt toksiske doser, og antallet af dødfødsler var forhøjet hos afkommet. Den adfærdsmæssige udvikling og reproduktionsudviklingen hos afkommet var ikke påvirket, men nogle parametre for fysisk udvikling viste nogen forsinkelse, som sikkert er sekundær til de farmakologi-baserede CNS-virkninger af perampanel. Den placentale overførsel var relativt lav. 0,09 % eller mindre af den administrerede dosis blev detekteret i fosteret.

Prækliniske data viser, at perampanel ikke var genotoksisk og ikke udviste karcinogenicitet. Administrationen af maksimalt tolererede doser til rotter og aber resulterede i farmakologisk baserede kliniske CNS-tegn og nedsat terminal kropsvægt. Der var ingen ændringer, der direkte kunne tilskrives perampanel, i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Fycompa 2 mg, 4 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Povidon K-29/32

Magnesiumstearat (E470b)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Lavsstuetteret hydroxypropylcellulose
Povidon K-29/32
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat (E470b)

Fycompa 2 mg fillovertrukne tabletter

Filmovertæk

Hypromellose 2910
Talcum
Macrogol 8000
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

Fycompa 4 mg fillovertrukne tabletter

Filmovertæk

Hypromellose 2910
Talcum
Macrogol 8000
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Fycompa 6 mg fillovertrukne tabletter

Filmovertæk

Hypromellose 2910
Talcum
Macrogol 8000
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Fycompa 8 mg fillovertrukne tabletter

Filmovertæk

Hypromellose 2910
Talcum
Macrogol 8000
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, sort (E172)

Fycompa 10 mg fillovertrukne tabletter

Filmovertæk

Hypromellose 2910
Talcum
Macrogol 8000
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)

Fycompa 12 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertræk
Hypromellose 2910
Talcum
Macrogol 8000
Titandioxid (E171)
FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/aluminiumblisters

Fycompa 2 mg filmovertrukne tabletter

Pakning med 7, kun til den første uges dosering, 28 og 98.

Fycompa 4 mg filmovertrukne tabletter

4 mg - pakning med 7, 28, 84 og 98

Fycompa 6 mg filmovertrukne tabletter

6 mg - pakning med 7, 28, 84 og 98

Fycompa 8 mg filmovertrukne tabletter

8 mg - pakning med 7, 28, 84 og 98

Fycompa 10 mg filmovertrukne tabletter

10 mg - pakning med 7, 28, 84 og 98

Fycompa 12 mg filmovertrukne tabletter

12 mg - pakning med 7, 28, 84 og 98

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/776/001-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23/07/2012
Dato for seneste fornyelse: 6. April 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 0,5 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral suspension indeholder 0,5 mg perampanel.

Hver flaske med 340 ml indeholder 170 mg perampanel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver ml oral suspension indeholder 175 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension

Hvid til off-white suspension

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fycompa er indiceret som tillægsbehandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne og unge patienter fra 12 år med epilepsi.

Fycompa er indiceret som tillægsbehandling af primært generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne og unge patienter fra 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Fycompa skal titreres i henhold til det individuelle patientrespons for at optimere balancen mellem virkning og tolerabilitet.

Perampanel-suspensionen skal tages oralt én gang dagligt ved sengetid.

Det kan tages sammen med eller uden mad, men fortrinsvis altid under de samme betingelser. Hvis der skiftes mellem tabletter og suspension, skal det gøres med forsigtighed (se pkt. 5.2)

Partielle anfald

Perampanel har, ved doser på 4 mg/dag til 12 mg/dag, vist sig at være en virkningsfuld behandling til partielle anfald.

Behandling med Fycompa bør påbegyndes med en dosis på 2 mg/dag (4 ml/dag). Dosis kan øges på grundlag af klinisk respons og tolerabilitet med stigninger på 2 mg (4 ml) (enten ugentligt eller hver 2. uge under hensyntagen til halveringstiden som beskrevet nedenfor) til en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/dag (8 ml/dag) til 8 mg/dag (16 ml/dag). Afhængigt af individuel klinisk respons og tolerabilitet ved en dosis på 8 mg/dag (16 ml/dag) kan dosis øges med stigninger på 2 mg/dag (4 ml/dag) til 12 mg/dag (24 ml/dag). Patienter, der samtidig tager lægemidler, som ikke forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med to ugers intervaller. Patienter, der samtidig tager lægemidler, som forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med en uges intervaller.

Primært generaliserede tonisk-kloniske anfald

Perampanel er ved doser på op til 8 mg/dag vist at være en virkningsfuld behandling til primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Behandling med Fycompa bør påbegyndes med en dosis på 2 mg/dag (4 ml/dag). Dosis kan øges på grundlag af klinisk respons og tolerabilitet med stigninger på 2 mg (4 ml) (enten ugentligt eller hver 2. uge under hensyntagen til halveringstiden som beskrevet nedenfor) til en vedligeholdelsesdosis på op til 8 mg/dag (16 ml/dag). Afhængigt af individuelt klinisk respons og tolerabilitet ved en dosis på 8 mg/dag (16 ml/dag) kan dosis øges op til 12 mg/dag (24 ml/dag), hvilket kan være effektivt til nogle patienter (se pkt. 4.4). Patienter, der samtidig tager lægemidler, som ikke forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med to ugers intervaller. Patienter, der samtidig tager lægemidler, som forkorter perampanels halveringstid (se pkt. 4.5), bør ikke titreres hyppigere end med en uges intervaller.

Seponering

Det anbefales, at seponering foretages gradvist for at minimere risikoen for recidiverende epilepsianfald. På grund af den lange halveringstid og den efterfølgende langsomme reduktion i plasmakoncentration kan perampanel dog seponeres pludseligt, hvis det er absolut nødvendigt.

Glemte doser

En enkelt glemt dosis: Da perampanel har en lang halveringstid, bør patienten vente og tage den næste dosis som planlagt.

Hvis mere end 1 dosis glemmes i en sammenhængende periode på mindre end 5 halveringstider (3 uger for patienter, der ikke tager perampanel metabolisme-inducerende antiepileptika (AED), 1 uge for patienter, der tager perampanel metabolisme-inducerende AED'er (se pkt. 4.5)), skal det overvejes at genstarte behandlingen fra det sidste doseringsniveau.

Hvis en patient har afbrudt perampanel i en sammenhængende periode på over 5 halveringstider, anbefales det, at de indledende doseringsanbefalinger, der beskrives ovenfor, følges.

Ældre (fra 65 år)

Kliniske studier af epilepsi med Fycompa omfattede ikke et tilstrækkeligt antal personer, i alderen fra 65 år til at bestemme om de responderede anderledes end yngre personer. Analyse af sikkerhedsinformation hos 905 perampanelbehandlede ældre personer (i dobbeltblinde studier af ikke-epileptiske indikationer) afslørede ingen aldersrelaterede forskelle i sikkerhedsprofil. I kombination med den manglende aldersrelaterede forskel i perampanel-eksponering indikerer resultaterne, at der ikke er behov for dosisjustering hos ældre. Perampanel bør anvendes med forsigtighed til ældre, og muligheden for lægemiddelinteraktioner hos patienter i behandling med flere lægemidler skal tages i betragtning (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Anvendelse til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller til patienter, der gennemgår hæmodialyse, anbefales ikke.

Nedsat leverfunktion

Dosisøgninger hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion skal baseres på klinisk respons og tolerabilitet. For patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion kan doseringen påbegyndes med 2 mg (4 ml). Patienterne bør optitreres med 2 mg (4 ml) doser, ikke hurtigere end hver 2. uge baseret på tolerabilitet og virkning.

Perampanel-dosering til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion bør ikke overstige 8 mg. Anvendelse til patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales ikke.

Pædiatrisk population

Perampanels sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Fycompa er til oral anvendelse.

Forberedelse: *Press-in-bottle*-adapteren (PIBA), som leveres i præparatets æske, skal sættes godt fast i flaskehalsen før brug og skal blive på plads, mens flasken bruges. Den orale sprøjte skal indsættes i PIBA og dosis trækkes fra flasken, mens den vendt på hovedet. Låget skal sættes på igen efter hver brug. Låget passer korrekt, når PIBA er på plads.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker

Der blev rapporteret selvmordstanker og -adfærd hos patienter behandlet med antiepileptika for flere indikationer. En meta-analyse af randomiserede placebo-kontrollerede studier af antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen for denne risiko er ukendt, og tilgængelige data ekskluderer ikke muligheden for en forøget risiko med perampanel.

Derfor skal patienterne overvåges for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og der skal overvejes hensigtsmæssig behandling. Patienter (og deres plejere) skal rådes til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller -adfærd.

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret (hyppighed ikke kendt; se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med perampanel.

Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Symptomerne på DRESS omfatter typisk, men ikke udelukkende, feber, udslæt i forbindelse med anden organsystempåvirkning, lymfadenopati, unormale leverfunktionsprøver og eosinofili. Det er vigtigt at bemærke, at der kan forekomme tidlige manifestationer af overfølsomhed, såsom feber eller lymfadenopati, selv om der ikke er synligt udslæt. Hvis der opstår tegn eller symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, bør perampanel omgående seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (efter behov).

Nervesystemet

Perampanel kan forårsage svimmelhed og døsighed, og derfor kan det påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.7).

Oral antikonception

Ved doser på 12 mg/dag kan Fycompa nedsætte virkningen af progesteron-indeholdende hormonal antikonception. I disse tilfælde bør der anvendes en ekstra ikke-hormonal antikonceptionsmetode, når der anvendes Fycompa (se pkt. 4.5).

Faldtendens

Der er tilsyneladende en forøget faldtendens, især hos ældre. Den underliggende årsag er ikke klar.

Aggression

Der er blevet rapporteret aggressiv og fjendtlig adfærd hos patienter, der fik perampanel. I kliniske studier blev aggression, vrede og irritabilitet rapporteret hyppigere hos perampanelbehandlede patienter ved højere doser. De fleste rapporterede hændelser var enten lette eller moderate, og patienterne kom i bedring enten spontant eller efter dosisjustering. Tanker om at udøve skade på andre, fysiske overgreb eller truende adfærd blev imidlertid observeret hos nogle patienter (< 1 % i kliniske studier med perampanel). Patienter og plejere skal informeres om straks at kontakte en sundhedsperson, hvis der bemærkes signifikante ændringer i humør eller adfærdsmønster. Perampaneldosis bør reduceres, hvis sådanne symptomer opstår, og perampanel bør straks seponeres, hvis symptomerne er svære.

Mulighed for misbrug

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med tidligere stofmisbrug, og patienterne bør overvåges for symptomer på misbrug af perampanel.

Samtidige CYP3A-inducerende antiepileptika

Responsrater efter tilføjelse af perampanel ved faste doser var mindre, hvis patienterne fik samtidige CYP3A-enzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, oxcarbazepin) sammenlignet med responsrater hos patienter, der fik samtidige ikke-enzyminducerende antiepileptika. Patienternes respons bør overvåges, når de skiftes fra samtidige ikke-inducerende antiepileptika til enzyminducerende lægemidler og omvendt. Afhængig af individuelt klinisk respons og tolerabilitet, kan dosis øges eller nedsættes i trin på 2 mg (se pkt. 4.2).

Andre samtidige (ikke-antiepileptiske) CYP-inducerende eller -hæmmende lægemidler

Patienterne bør overvåges nøje for tolerabilitet og klinisk respons, når CYP-induktorer eller -hæmmere tilføjes eller fjernes, da plasmaniveauerne af perampanel kan falde eller stige. Det kan være nødvendigt at justere dosis af perampanel i overensstemmelse hermed.

Sorbitol

Fycompa indeholder sorbitol (E420) og derfor bør det ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

Der bør udvises forsigtighed, hvis Fycompa oral suspension kombineres med andre antiepileptika indeholdende sorbitol, da en kombineret indtagelse på over 1 gram sorbitol kan påvirke absorptionen af nogle lægemidler.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fycompa anses ikke for at være en potent induktor eller hæmmer af CYP- eller UGT-enzymet (se pkt. 5.2).

Oral antikonception

Hos raske kvinder, der fik Fycompa ved en dosis på 12 mg (men ikke 4 eller 8 mg/dag) i 21 dage samtidig med oral kontraktion af kombinationstypen, blev det vist, at Fycompa nedsatte eksponeringen af levonorgestrel (gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier blev begge reduceret med 40 %). AUC for ethinyløstradiol blev ikke påvirket af Fycompa 12 mg, hvorimod C_{max} blev reduceret med 18 %. Derfor skal muligheden for en nedsat effektivitet af progesteron-indeholdende oral kontraktion overvejes for kvinder, der har behov for Fycompa 12 mg/dag, og der skal bruges en anden sikker metode (intrauterin anordning (IUD), kondom) (se pkt. 4.4).

Interaktioner mellem Fycompa og andre antiepileptika:

De mulige interaktioner mellem Fycompa (op til 12 mg én gang dagligt) og andre antiepileptika (AED'er) blev vurderet i kliniske studier og evalueret i den populationsfarmakokinetiske analyse af fire puljede fase 3-studier, herunder patienter med partielle anfald og primært generaliserede tonisk-kloniske anfald. Virkningen af disse interaktioner på de gennemsnitlige steady-state-koncentrationer opsummeres i den følgende tabel.

Samtidig administreret AED	AED'ers indflydelse på Fycompa-koncentrationen	Fycompas indflydelse på AED-koncentrationen
Carbamazepin	2,75 gange reduktion	<10 % reduktion
Clobazam	Ingen indflydelse	<10 % reduktion
Clonazepam	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse
Lamotrigin	Ingen indflydelse	<10 % reduktion
Levetiracetam	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse
Oxcarbazepin	1,9 gange reduktion	35 % forhøjelse ¹⁾
Phenobarbital	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse
Phenytoin	1,7 gange reduktion	Ingen indflydelse
Topiramat	19 % reduktion	Ingen indflydelse
Valproinsyre	Ingen indflydelse	<10 % reduktion
Zonisamid	Ingen indflydelse	Ingen indflydelse

1) Den aktive metabolit monohydroxycarbazepin blev ikke vurderet.

Nogle antiepileptika, som kaldes CYP450 3A-enzyminduktorer (carbamazepin, phenytoin, oxcarbazepin), har vist sig at øge perampanel clearance og derved sænke plasmakoncentrationen af perampanel. Omvendt kan seponering af en samtidig CYP450 3A-enzyminduktor forventes at øge plasmakoncentrationerne af perampanel, og det kan være nødvendigt med en dosisreduktion.

Carbamazepin, en kendt potent enzyminduktor, reducerede perampanel-niveauerne med to tredjedele i et studie, der blev udført med raske personer.

Et lignende resultat blev set i en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik perampanel op til 12 mg/dag, og hos patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til 8 mg/dag, i placebokontrollerede kliniske studier. Den totale clearance af Fycompa blev forøget, når det blev administreret med carbamazepin (2,75 gange), phenytoin (1,7 gange) og oxcarbazepin (1,9 gange), som er kendte induktorer af enzymer for metabolismen (se pkt. 5.2). Denne virkning skal tages med i overvejelserne og behandles, når disse antiepileptika tilføjes eller seponeres fra patientens behandlingsprogram.

I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik Fycompa op til 12 mg/dag i placebokontrollerede kliniske studier, påvirkede Fycompa ikke på klinisk relevant vis clearance af clonazepam, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin, topiramat, zonisamid, carbamazepin, clobazam, lamotrigin og valproinsyre ved den højeste evaluerede perampanel-dosis (12 mg/dag).

I den farmakokinetiske analyse af epilepsipopulationen fandtes det, at perampanel reducerede clearance af oxcarbazepin med 26 %. Oxcarbazepin metaboliseres hurtigt af cytosolisk reductaseenzym til den aktive metabolit, monohydroxycarbazepin. Virkningen af perampanel på monohydroxycarbazepinkoncentrationer er ukendt.

Perampanel doseres til klinisk virkning uanset andre AED'er.

Virkning af perampanel på CYP3A-substrater

Hos raske personer reducerede Fycompa (6 mg én gang dagligt i 20 dage) AUC for midazolam med 13 %. En større reduktion i eksponeringen over for midazolam (eller andre følsomme CYP3A-substrater) ved højere doser af Fycompa kan ikke udelukkes.

CYP-induktors indvirkning på perampanels farmakokinetik

Potente CYP-induktorer, såsom rifampicin og perikon, forventes at reducere perampanelkoncentrationen, og muligheden for højere plasmakoncentrationer af reaktive metabolitter under deres tilstedeværelse kan ikke udelukkes. Det er blevet vist, at felbamat reducerer koncentrationen af nogle lægemidler og kan muligvis også reducere perampanelkoncentrationen.

Virkning af CYP-hæmmere på farmakokinetikken af perampanel

Hos raske personer forøgede CYP3A4-hæmmeren ketoconazol (400 mg én gang dagligt i 10 dage) perampanel AUC med 20 %, og det forlængede halveringstiden af perampanel med 15 % (67,8 t vs. 58,4 t). Større virkninger kan ikke udelukkes, hvis perampanel kombineres med en CYP3A4-hæmmer med en længere halveringstid end ketoconazol, eller hvis hæmmeren gives til mere langvarig behandling.

Levodopa

Hos raske personer havde Fycompa (4 mg én gang dagligt i 19 dage) ingen virkning på C_{max} eller AUC af levodopa.

Alkohol

Virkningen af perampanel på opgaver, der kræver opmærksomhed og årvågenhed, såsom evnen til at føre motorkøretøj, var additive eller supra-additive til alkohols egen virkning, som fundet i et farmakodynamisk interaktionsstudie med raske personer. Flere doser af perampanel 12 mg/dag forøgede niveauerne af vredesudbrud, forvirring og depression, som vurderet ved 5-punkts-skalaen Profile of Mood State (se pkt. 5.1). Disse virkninger kan også forekomme, når Fycompa anvendes i kombination med andre undertrykkere af centralnervesystemet (CNS).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

I en populationsfarmakokinetisk analyse af de unge patienter i fase 3 kliniske studier var der ingen bemærkelsesværdig forskel mellem denne population og den samlede population.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder og kontraception hos mænd og kvinder

Fycompa bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af perampanel til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerede ingen teratogen virkning hos rotter og kaniner, men der blev observeret embryotoksicitet hos rotter ved doser, der medførte toksicitet hos moderen (se pkt. 5.3). Fycompa bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Studier med diegivende rotter viser, at perampanel og/eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det er ukendt, om perampanel udskilles i human mælk. En risiko for

nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Fycompa seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I fertilitetsstudier med rotter blev der observeret langvarige og uregelmæssige østrus-cykluser ved høj dosis (30 mg/kg) hos hunner. Disse ændringer påvirkede imidlertid ikke fertiliteten og tidlig embryoudvikling. Der var ingen virkning på hannernes fertilitet (se pkt. 5.3). Perampanels virkning på human fertilitet er ikke klarlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fycompa påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Perampanel kan forårsage svimmelhed og døsighed, og derfor kan det påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det frarådes, at patienterne fører motorkøretøj, betjener komplicerede maskiner eller foretager andre potentielt farlige aktiviteter, indtil det vides, om perampanel påvirker deres evne til at udføre disse opgaver (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I alle kontrollerede og ikke-kontrollerede studier af patienter med partielle anfald fik 1.639 personer perampanel, hvoraf 1.147 er blevet behandlet i 6 måneder, og 703 patienter er blevet behandlet i over 12 måneder.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede studier hos patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald har 114 personer fået perampanel, hvoraf 68 blev behandlet i 6 måneder, og 36 patienter blev behandlet i mere end 12 måneder.

Bivirkninger, der fører til seponering:

I de kontrollerede fase 3 kliniske studier af partielle anfald var seponeringshyppigheden på grund af en bivirkning 1,7 %, 4,2 % og 13,7 % hos patienter, der blev randomiseret til at få perampanel med de anbefalede doser på hhv. 4 mg, 8 mg og 12 mg/dag, og 1,4 % hos patienter, der blev randomiseret til placebo. De bivirkninger, der hyppigst (≥ 1 % i den samlede perampanel-gruppe og højere end placebo) førte til seponering var svimmelhed og døsighed.

I det kontrollerede kliniske fase 3-studie af primært generaliserede tonisk-kloniske anfald var seponeringshyppigheden som et resultat af en bivirkning 4,9 % hos patienter, der blev randomiseret til at få perampanel 8 mg, og 1,2 % hos patienter, der blev randomiseret til placebo. Den bivirkning, der hyppigst (≥ 2 % i perampanelgruppen og større end placebo) førte til seponering, var svimmelhed.

Anvendelse efter markedsføringen

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret i forbindelse med behandling med perampanel (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

I nedenstående tabel er de bivirkninger, der blev identificeret baseret på en gennemgang af hele databasen over kliniske studier med Fycompa opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed. Den følgende konvention er blevet brugt til klassifikation af bivirkninger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt gruppe over hyppigheder er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit Øget appetit		
Psykiske forstyrrelser		Aggression Vrede Angst Forvirret tilstand	Selvordstanker Selvmordsforsøg	
Nervesystemet	Svimmelhed Døsighed	Ataksi Dysartri Balanceforstyrrelser Irritabilitet		
Øjne		Diplopi Sløret syn		
Øre og labrynt		Vertigo		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme		
Hud og subkutane væv				Lægemiddel-fremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmærter		
Almene symptomer		Gangforstyrrelser Træthed		
Undersøgelser		Vægtøgning		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Faldtendens		

* Se pkt. 4.4

Pædiatrisk population

Baseret på databasen over kliniske studier med data fra 196 unge, der blev eksponeret for perampanel i dobbeltblinde studier med patienter med partielle anfald og primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, svarede den overordnede sikkerhedsprofil hos unge til sikkerhedsprofilen hos voksne med undtagelse af aggression, som sås hyppigere hos unge end hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset klinisk erfaring med en overdosering af perampanel hos mennesker. I en rapport om en tilsigtet overdosering, der kunne have resulteret i en dosis på op til 264 mg, oplevede patienten hændelser med ændret psykisk status, ophidselse og aggressiv adfærd og kom sig uden sequelae. Der er ingen tilgængelig specifik antidot mod virkningerne af perampanel. Generel støttebehandling af patienten er indiceret, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Når den lange halveringstid tages med i overvejelserne, kan de virkninger, der forårsages af

perampanel, være langvarige. På grund af den lave renale clearance er det usandsynligt, at særlige indgreb, såsom forceret dialyse eller hæmoperfusion, er nyttige.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation; Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX22

Virkningsmekanisme

Perampanel er en *first-in-class* selektiv, nonkompetitiv antagonist for den inotrope α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsyre (AMPA)-glutamatreceptor på postsynaptiske neuroner. Glutamat er den primære eksitatoriske neurotransmitter i centralnervesystemet, og det er impliceret i flere neurologiske sygdomme forårsaget af neuronal overeksitering. Det menes, at aktivering af AMPA-receptorerne med glutamat er ansvarlig for de fleste hurtige eksitatoriske synaptiske transmissioner i hjernen. I *in vitro*-studier konkurrerede perampanel ikke med AMPA for binding til AMPA-receptoren, men perampanel-bindingen blev fortrængt af nonkompetitive AMPA-receptorantagonister, hvilket indikerer, at perampanel er en nonkompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hæmmede perampanel en AMPA-induceret (men ikke NMDA-induceret) forøgelse i intracellulært calcium. *In vivo* forlængede perampanel signifikant latens af epilepsianfald i en model af AMPA-induceret epilepsi.

Den præcise mekanisme, hvorved perampanel udøver sin antiepileptiske virkninger hos mennesker, mangler stadig at blive helt belyst.

Farmakodynamisk virkning

En farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse (af virkning) blev udført på de puljede data fra 3 studier af virkning ved partielle anfald. Desuden blev en farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse (af virkning) udført i et studie af virkning ved primært generaliserede tonisk-kloniske anfald. I begge analyser er perampanel-eksponering korreleret med en nedsat anfaldshyppighed.

Psykomotorisk præstation

Enkelt eller gentagen dosering af 8 mg og 12 mg fremkaldte en dosisrelateret hæmning af den psykomotoriske præstation hos raske frivillige. Perampanels virkning på komplicerede opgaver, såsom evnen til at føre motorkøretøj, var additiv eller supra-additiv til den hæmmende virkning af alkohol. Den psykomotoriske præstationstestning vendte tilbage til niveauet ved *baseline* i løbet af 2 uger efter seponering af perampanel-dosering.

Kognitiv funktion

I et studie med raske frivillige til vurdering af virkningerne af perampanel på opmærksomhed og hukommelse ved hjælp af standardvurderinger blev der ikke fundet nogen virkning af perampanel efter enkelt og gentagen dosering af perampanel op til 12 mg/dag.

I et placebokontrolleret studie udført hos unge patienter blev der ikke observeret nogen signifikante ændringer i kognitiv funktion for perampanel i forhold til placebo målt ved Cognitive Drug Research (CDR) System Global Cognition Score. I det åbne forlængelsesstudie blev der ikke observeret nogen signifikante ændringer i global score med CDR-systemet efter 52 uger med perampanelbehandling (se pkt. 5.1 Pædiatrisk population).

Opmærksomhed og stemningsleje

Opmærksomhedsniveauet (arousal) blev reduceret på en dosisrelateret facon hos raske personer, der fik en dosis perampanel fra 4 til 12 mg/dag. Forværring i stemningslejet observeredes kun efter en dosering på 12 mg/dag. Ændringerne i stemningslejet var små og afspejlede en generel reduktion i opmærksomheden. Gentagen dosering med perampanel 12 mg/dag forstærkede også alkohols virkning

på årvågenhed og opmærksomhed og forøgede vredesudbrud, forvirring og depression, vurderet ved hjælp af 5-punkts-skalaen Profile of Mood State.

Kardial elektrofysiologi

Perampanel forlængede ikke QTc-intervallet ved administration af daglige doser på op til 12 mg/dag og havde ikke en dosisrelateret eller klinisk vigtig virkning på QRS-varigheden.

Klinisk virkning og sikkerhed

Partielle anfald

Perampanels virkning ved partielle anfald blev fastlagt i tre 19-ugers, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med tillægsbehandling hos voksne og unge patienter. Personerne havde partielle anfald med eller uden sekundær generalisering, og var ikke tilstrækkeligt kontrollerede med en til tre samtidige AED'er. I løbet af en 6-ugers *baseline*periode skulle personerne have over fem epilepsianfald og ingen anfaldsfri periode længere end 25 dage. I disse tre studier havde personerne en gennemsnitlig epilepsivarighed på ca. 21,06 år. Mellem 85,3 % og 89,1 % af patienterne tog to til tre samtidige AED'er med eller uden samtidig stimulation af vagusnerven.

To studier (studie 304 og 305) sammenlignede doser af perampanel på 8 og 12 mg/dag med placebo, og det tredje studie (studie 306) sammenlignede doser af perampanel på 2, 4 og 8 mg/dag med placebo. I alle tre studier blev personerne randomiseret og titreret til den randomiserede dosis efter en 6-ugers *baseline*fase, der havde til formål at etablere hyppigheden af epilepsianfald ved *baseline* før randomisering. I alle tre studiers titreringsfase blev behandlingen påbegyndt med 2 mg/dag og øget gradvist hver uge med 2 mg/dag til måldosis. Personerne, der oplevede intolerable uønskede hændelser, kunne blive på den samme dosis, eller deres dosis kunne nedsættes til den tidligere tolererede dosis. I alle tre studier blev titreringsfasen efterfulgt af en vedligeholdelsesfase, der varede 13 uger, hvor patienterne skulle blive på en stabil dosis af perampanel.

De puljede 50 %-responsrater var 19 % med placebo, 29 % med 4 mg, 35 % med 8 mg og 35 % med 12 mg. Der blev observeret en statistisk signifikant reduktion i anfaldshyppigheden efter 28 dage (*baseline* til behandlingsfasen), sammenlignet med placebogruppen, med perampanel-behandling ved doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 og 306) og 12 mg/dag (studie 304 og 305). 50 %-responsraterne hos grupperne med 4 mg, 8 mg og 12 mg var hhv. 23,0 %, 31,5 % og 30,0 % ved kombination med enzyminducerende antiepileptika og hhv. 33,3 %, 46,5 % og 50,0 %, hvis perampanel blev givet i kombination med ikke-enzyminducerende antiepileptika. Disse studier viser, at administration af perampanel ved doser på 4 mg til 12 mg én gang dagligt var signifikant mere virkningsfuld end placebo som tillægsbehandling hos denne population.

Data fra placebokontrollerede studier viser, at forbedring i kontrol af epilepsianfald ses med en perampanel-dosis én gang dagligt på 4 mg, og denne fordel øges, når dosis forøges til 8 mg/dag. Der blev ikke observeret en behandlingsfordel ved en dosis på 12 mg sammenlignet med en dosis på 8 mg i den samlede population. Fordele ved en dosis på 12 mg blev observeret hos nogle patienter, der tolererer en dosis på 8 mg, og hvor det kliniske respons ved den dosis ikke var tilstrækkeligt. En klinisk meningsfuld reduktion i hyppigheden af epilepsianfald i forhold til placebo blev opnået allerede ved den anden uges dosering, når patienter nåede op på en daglig dosis på 4 mg.

1,7-5,8 % af patienterne, der fik perampanel i de kliniske studier, havde ikke epilepsianfald i løbet af den 3-måneders vedligeholdelsesperiode, sammenlignet med 0-1,0 % i placebogruppen.

Åbent forlængelsesstudie

97 % af de patienter, der gennemførte de randomiserede studier med partielle anfald, blev inkluderet i det åbne forlængelsesstudie (n=1.186). Patienter fra det randomiserede studie blev skiftet til perampanel i løbet af 16 uger, efterfulgt af en langvarig vedligeholdelsesperiode (≥ 1 år). Den gennemsnitlige daglige dosis var 10,05 mg.

Primært generaliserede tonisk-kloniske anfald

Perampanel som tillægsbehandling hos patienter i alderen 12 år og derover med idiopatisk

generaliseret epilepsi, der oplever primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (studie 332). Egnede patienter på en stabil dosis af 1 til 3 AED'er, der oplevede mindst 3 primært generaliserede tonisk-kloniske anfald i løbet af den 8-ugers *baseline*periode, blev randomiseret til enten perampanel eller placebo. Populationen omfattede 164 patienter (perampanel N=82, placebo N=82). Patienterne blev titreret til en måldosis på 8 mg dagligt eller den højeste tolererede dosis i løbet af fire uger og behandlet i yderligere 13 uger med det sidste dosisniveau, der blev opnået ved slutningen af titreringsperioden. Den totale behandlingsperiode var 17 uger. Studielægemidlet blev givet én gang dagligt.

50 %-responsraten for primært generaliserede tonisk-kloniske anfald i løbet af vedligeholdelsesperioden var signifikant højere i perampanelgruppen (58,0 %) end i placebogruppen (35,8 %), $p=0,0059$. 50 %-responsraten var 22,2 % i kombination med enzyminducerende antiepileptika og 69,4 %, når perampanel blev givet i kombination med ikke-enzyminducerende antiepileptika. Antallet af personer, der fik perampanel og tog enzyminducerende antiepileptika, var lille ($n=9$). Den mediane procentvise ændring i hyppigheden af primære generaliserede tonisk-klonisk krampeanfald pr. 28 dage i løbet af titrerings- og vedligeholdelsesperioderne (kombineret), relativt til præ-randomisering, var større med perampanel (-76,5 %) end med placebo (-38,4 %), $p<0,0001$. I løbet af den 3 måneder lange vedligeholdelsesperiode holdt 30,9 % (25/81) af patienterne, der fik perampanel i de kliniske studier, op med at få PGTC-krampeanfald, sammenlignet med 12,3 % (10/81) i placebogruppen.

Andre undertyper af idiopatisk generaliseret epilepsi

Perampanels virkning og sikkerhed hos patienter med myokloniske anfald er ikke klarlagt. De tilgængelige data er utilstrækkelige til at nå til nogen konklusion. Perampanels virkning til behandling af absenceanfald er ikke blevet demonstreret. I studie 332 stoppede anfaldene hos patienter med PGTC-anfald, der også havde samtidige myokloniske anfald, hos 16,7 % (4/24) af patienterne i perampanel-gruppen sammenlignet med 13,0 % (3/23) i placebogruppen. Hos patienter med samtidige absenceanfald stoppede anfaldene hos 22,2 % (6/27) af patienterne i perampanel-gruppen sammenlignet med 12,1 % (4/33) i placebogruppen. Alle anfald holdt op hos 23,5 % (19/81) af patienterne i perampanel-gruppen sammenlignet med 4,9 % (4/81) i placebogruppen.

Åben forlængelsesfase

Ud af de 140 personer, som gennemførte studie 332, indgik 114 personer (81,4 %) i forlængelsesfasen. Patienter fra det randomiserede studie blev skiftet til perampanel i løbet af 6 uger, efterfulgt af en langvarig vedligeholdelsesperiode (≥ 1 år). I forlængelsesfasen fik 73,7 % af personerne en modal daglig perampaneldosis på over 4 til 8 mg/dag, og 16,7 % fik en modal daglig dosis på over 8 til 12 mg/dag. En reduktion i hyppigheden af PGTC-krampeanfald på mindst 50 % blev set hos 65,9 % af personerne efter 1 års behandling i løbet af forlængelsesfasen (i forhold til deres *baseline*-anfaldshyppighed før perampanel). Disse data var i overensstemmelse med data for den procentvise ændring i anfaldshyppighed og viste, at for PGTC var 50 %-responsraten generelt stabil i tidsperioden fra ca. uge 26 til og med slutningen af år 2. Lignende resultater blev observeret, når alle anfald og absencer *versus* myokloniske anfald blev evalueret over tid.

Konvertering til monoterapi

I et retrospektivt studie af klinisk praksis konverterede 51 patienter med epilepsi, der fik perampanel som tillægsbehandling, til monoterapi med perampanel. Hovedparten af disse patienter havde partielle anfald i anamnesen. Ud af disse vendte 14 patienter (27 %) tilbage til tillægsbehandling i de følgende måneder. Fireogtredive (34) patienter blev fulgt i mindst 6 måneder, og ud af disse blev 24 patienter (71 %) på monoterapi med perampanel i mindst 6 måneder. Ti (10) patienter blev fulgt i mindst 18 måneder, og ud af disse blev 3 patienter (30 %) på monoterapi med perampanel i mindst 18 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Fycompa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med behandlingsresistent

epilepsi (fokale og aldersrelaterede epilepsisyndromer) (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til unge).

De tre pivotale dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier inkluderede 143 unge fra 12 til 18 år. Resultaterne hos disse unge var sammenlignelige med de resultater, der blev set hos den voksne population.

Studie 332 inkluderede 22 unge fra 12 til 18 år. Resultaterne hos disse unge var sammenlignelige med de resultater, der blev set hos den voksne population.

Et 19-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med en åben forlængelsesfase (studie 235) blev udført for at vurdere Fycompas korttidsvirkninger på kognitiv funktion (målområde for dosis 8 til 12 mg én gang dagligt) som tillægsbehandling hos 133 (Fycompa $n = 85$, placebo $n = 48$) unge patienter i alderen 12 til under 18 år med utilstrækkeligt kontrollerede partielle anfald. Den kognitive funktion blev vurderet ved Cognitive Drug Research (CDR) System Global Cognition t-Score, som er en sammensat score afledt fra 5 domæner, der tester Power of Attention, Continuity of Attention, Quality of Episodic Secondary Memory, Quality of Working Memory, og Speed of Memory. Den gennemsnitlige ændring (SD) fra baseline til slutningen af den dobbeltblindede behandling (19 uger) i CDR System Global Cognition t-Score var 1,1 (7,14) i placebogruppen og (minus) -1,0 (8,86) i perampanelgruppen med en forskel mellem behandlingsgrupperne i mindste kvadraters-gennemsnit på (95 % CI) = (minus) -2,2 (-5,2; 0,8). Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne ($p = 0,145$). CDR System Global Cognition t-Scores for placebo og perampanel var hhv. 41,2 (10,7) og 40,8 (13,0) ved baseline. For patienter, der fik perampanel i det åbne forlængelsesstudie ($n = 112$), var den gennemsnitlige ændring (SD) fra baseline til slutningen af den åbne behandling (52 uger) i CDR System Global Cognition t-Score (minus) -1,0 (9,91). Dette var ikke statistisk signifikant ($p = 0,96$). Efter op til 52 ugers behandling med perampanel ($n = 114$) blev der ikke observeret nogen virkning på knoglevæksten. Der blev ikke set nogen virkning på vægt, højde og kønsudvikling efter op til 104 ugers behandling ($n = 114$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Perampanels farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske voksne personer (aldersinterval fra 18 til 79 år), voksne og unge med partielle anfald og primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, voksne med Parkinsons sygdom, voksne med diabetisk neuropati, voksne med multipel sklerose og personer med nedsat leverfunktion.

Absorption

Perampanel absorberes let efter oral administration uden evidens for en udpræget first-pass-metabolisme.

Perampanel oral suspension er bioækvivalent mg pr. mg til perampanel tabletter i fastende tilstand. Da en enkeltdosis på 12 mg af begge formuleringer blev administreret sammen med et måltid med et højt fedtindhold, opnåede perampanel oral suspension en ækvivalent AUC_{0-inf} og en ca. 23 % lavere C_{max} og en 2-timers forsinkelse i tiden til den maksimale eksponering (t_{max}) sammenlignet med tabletformuleringen. En populationsfarmakokinetisk analyse viste imidlertid under simulerede forhold med *steady-state*-eksponering, at C_{max} og AUC , for perampanel oral suspension var bioækvivalente til tabletformuleringen i både fastende tilstand og efter et måltid.

Ved administration sammen med et måltid med et højt fedtindhold var C_{max} og AUC_{0-inf} for en enkelt dosis på 12 mg perampanel oral suspension hhv. ca. 22 % og 13 % lavere sammenlignet med fastende tilstande.

Fordeling

Data fra *in vitro*-studier indikerer, at perampanel er ca. 95 % bundet til plasmaproteiner.

In vitro-studier viser, at perampanel ikke er et substrat eller en signifikant hæmmer af organiske aniontransporterende polypeptider (OATP) 1B1 og 1B3, organiske aniontransportere (OAT) 1, 2, 3 og 4, organiske kationtransportere (OCT) 1, 2 og 3, og efflux-transportere P-glykoprotein og Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Biotransformation

Perampanel bliver metaboliseret i udstrakt grad via primær oxidation og sekventiel glukuronidering. Metabolismen af perampanel er primært medieret via CYP3A baseret på resultater fra kliniske studier hos raske personer, der fik administreret radioaktivt mærket perampanel, og støttet af *in vitro*-studier med rekombinante humane CYP'er og humane levermikrosomer.

Efter administration af radioaktivt mærket perampanel blev der kun observeret sporstoffer fra perampanel-metabolitter i plasma.

Elimination

Efter administration af en radioaktivt mærket perampanel-dosis til enten 8 raske voksne eller ældre personer blev ca. 30 % af den genfundne radioaktivitet fundet i urinen og 70 % i fæces. I urin og fæces bestod den genfundne radioaktivitet primært af en blanding af oxidative og konjugerede metabolitter. I en populationsfarmakokinetisk analyse af puljede data fra 19 fase 1-studier var den gennemsnitlige $t_{1/2}$ af perampanel 105 timer. Ved dosering i kombination med den potente CYP3A-induktor carbamazepin var den gennemsnitlige $t_{1/2}$ 25 timer.

Linearitet/non-linearitet

Hos raske personer øgedes plasmakoncentrationerne af perampanel direkte proportionalt med de administrerede doser i intervallet fra 2-12 mg. I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik perampanel i doser på op til 12 mg/dag, og patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til 8 mg/dag, i placebokontrollerede kliniske studier, blev der fundet et lineært forhold mellem dosis og perampanel-plasmakoncentration.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Perampanels farmakokinetik efter en enkelt 1 mg dosis blev evalueret hos 12 personer med let til moderat nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh A og B), sammenlignet med 12 raske, demografisk matchede personer. Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance af ubundet perampanel hos personer med let nedsat leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchede kontroller, og hos personer med moderat nedsat leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchede kontroller. $T_{1/2}$ var længere hos personer med let nedsat leverfunktion (306 t vs. 125 t) og hos personer med moderat nedsat leverfunktion (295 t vs. 139 t), sammenlignet med matchede raske personer.

Nedsat nyrefunktion

Perampanels farmakokinetik er ikke blevet formelt evalueret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Perampanel elimineres næsten udelukkende ved metabolisme efterfulgt af en hurtig udskillelse af metabolitterne. Kun sporstoffer fra perampanel-metabolitter observeres i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der havde kreatinin-clearance i intervallet fra 39 til 160 ml/min og fik perampanel op til 12 mg/dag i placebokontrollerede kliniske studier, var perampanel-clearance ikke påvirket af kreatinin-clearance. I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til 8 mg/dag i et placebokontrolleret klinisk studie, var perampanel-clearance ikke påvirket af kreatinin-clearance ved *baseline*.

Køn

I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald, der fik perampanel op til 12 mg/dag, og patienter med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, der fik perampanel op til

8 mg/dag, i placebokontrollerede kliniske studier, var perampanel-clearance hos kvinder (0,54 l/t) 18 % lavere end hos mænd (0,66 l/t).

Ældre (fra 65 år)

I en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med partielle anfald (aldersinterval fra 12 til 74 år) og primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (aldersinterval fra 12 til 58 år), der fik perampanel op til 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerede kliniske studier, blev der ikke fundet nogen signifikant virkning af alder på perampanel-clearance. Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos ældre (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analyse af de unge patienter med puljede resultater fra fase 2 og 3 kliniske studier var der ingen bemærkelsesværdig forskel mellem denne population og den samlede population.

Studier af lægemiddelinteraktion

Vurdering af lægemiddelinteraktioner in vitro

Lægemiddelmetaboliserende enzymhæmning

I humane levermikrosomer havde perampanel (30 µmol/l) en svag hæmmende virkning på CYP2C8 og UGT1A9 blandt større hepatiske CYP'er og UGT'er.

Lægemiddelmetaboliserende enzyminduktion

Sammenlignet med positive kontroller (herunder phenobarbital, rifampicin) blev det fundet, at perampanel havde en svag inducerede virkning på CYP2B6 (30 µmol/l) og CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) blandt større hepatiske CYP'er og UGT'er i humane hepatocytter i kultur.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til human terapeutiske doser, og kan muligvis være klinisk relevante:

I fertilitetsstudier med rotter blev der observeret langvarige og uregelmæssige østrus-cykluser ved den maksimalt tolererede dosis (30 mg/kg) hos hunner. Disse ændringer påvirkede imidlertid ikke fertiliteten og tidlig embryo-udvikling. Der var ingen virkning på hannernes fertilitet.

Udskillelse i mælken hos dyr blev målt hos rotter 10 dage post-partum. Niveauerne nåede et maksimum efter en time og var 3,65 gange niveauet i plasma.

I et toksicitetsstudie af præ- og postnatal udvikling hos rotter blev der observeret unormale fødsler og diegivningsforhold ved maternelt toksiske doser, og antallet af dødfødsler var forhøjet hos afkommet. Den adfærdsmæssige udvikling og reproduktionsudviklingen hos afkommet var ikke påvirket, men nogle parametre for fysisk udvikling viste nogen forsinkelse, som sikkert er sekundær til de farmakologi-baserede CNS-virkninger af perampanel. Den placentale overførsel var relativt lav. 0,09 % eller mindre af den administrerede dosis blev detekteret i fosteret.

Prækliniske data viser, at perampanel ikke var genotoksisk og ikke udviste karcinogenicitet. Administrationen af maksimalt tolererede doser til rotter og aber resulterede i farmakologisk baserede kliniske CNS-tegn og nedsat terminal kropsvægt. Der var ingen ændringer, der direkte kunne tilskrives perampanel, i klinisk patologi eller histopatologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Sorbitol (E420) flydende (krystalliserende)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Carmellosenatrium (E466)
Poloxamer 188
Simeticon-emulsion 30 %, indeholdende rensset vand, siliconeolie, polysorbat 65, methylcellulose, silica-gel, macrogolstearat, sorbinsyre, benzoesyre og svovlsyre
Citronsyre, vandfri (E330)
Natriumbenzoat (E211)
Rensset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter første åbning: 90 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske af polyethylenterephthalat (PET) med børnesikret polypropylen (PP) lukke. Hver flaske indeholder 340 ml suspension i en papæske.

Hver æske indeholder en flaske, to 20 ml graduerede orale doseringssprøjter og en LDPE *press-in bottle*-adapter (PIBA). De orale doseringssprøjter er gradueret i 0,5 ml inddelinger.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/776/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23/07/2012

Dato for seneste fornyelse: 6. April 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton med 7, 28 og 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 2 mg filmovertrukne tabletter
Perampanel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2 mg perampanel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose: Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fycompa 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (PVC/aluminiumsbliister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 2 mg tabletter
Perampanel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartoner med 7, 28, 84 og 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 4 mg filmovertrukne tabletter
Perampanel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 4 mg perampanel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose: Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fycompa 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (PVC/aluminiumsblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 4 mg tabletter
Perampanel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartoner med 7, 28, 84 og 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 6 mg filmovertrukne tabletter
Perampanel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 6 mg perampanel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose: Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fycompa 6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (PVC/aluminiumsblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 6 mg tabletter
Perampanel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartoner med 7, 28, 84 og 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 8 mg filmovertrukne tabletter
Perampanel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 8 mg perampanel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose: Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fycompa 8 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (PVC/aluminiumsblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 8 mg tabletter
Perampanel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartoner med 7, 28, 84 og 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 10 mg filmovertrukne tabletter
Perampanel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg perampanel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose: Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fycompa 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (PVC/aluminiumsbliester)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 10 mg tabletter
Perampanel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartoner med 7, 28, 84 og 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 12 mg filmovertrukne tabletter
Perampanel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12 mg perampanel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose: Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fycompa 12 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (PVC/aluminiumsblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 12 mg tabletter
Perampanel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fycompa 0,5 mg/ml oral suspension
perampanel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 0,5 mg perampanel.

Hver flaske (340 ml) indeholder 170 mg perampanel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol: Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension 340 ml.
1 flaske
2 orale sprøjter
1 *press-in-bottle*-adapter (PIBA)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes i mindst 5 sekunder før brug.

Oral anvendelse

Dato for åbning:

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter første åbning: anvendes inden for 90 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/776/024

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fycompa 0,5 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg og 12 mg filmovertrukne tabletter Perampanel

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fycompa
3. Sådan skal du tage Fycompa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fycompa indeholder et stof, der kaldes perampanel. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antiepileptika. Disse lægemidler anvendes til at behandle epilepsi – hvis der opstår gentagne anfald (epileptiske anfald). Du har fået det af din læge for at reducere antallet af dine anfald.

Fycompa anvendes sammen med andre antiepileptika til at behandle visse former for epilepsi hos personer fra 12-års alderen.

- Det anvendes til at behandle anfald, der påvirker den ene side af hjernen (det kaldes ”partielle anfald”).
- Dette partielle anfald kan måske eller måske ikke efterfølges af et anfald, der påvirker hele din hjerne (det kaldes ”sekundær generalisering”).
- Det anvendes også til at behandle visse anfald, der påvirker hele din hjerne fra starten (det kaldes ”generaliserede anfald”) og forårsager anfald eller fraværperioder med stirren (absencer).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fycompa

TAG IKKE Fycompa:

- hvis du nogensinde har haft alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blærer og/eller mundsår, efter at du har taget perampanel.
- hvis du er allergisk over for perampanel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fycompa (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Fycompa, hvis du har leverproblemer eller moderate eller svære nyreproblemer.

Du bør ikke tage Fycompa, hvis du har svære leverproblemer eller moderate eller svære nyreproblemer.

Før du tager dette lægemiddel skal du altid fortælle lægen, hvis du tidligere har haft et alkohol- eller stofmisbrug.

- Fycompa kan gøre dig svimmel eller søvrig, især i begyndelsen af behandlingen.

- Fycompa kan forårsage en øget faldtendens, især hvis du er en ældre person. Dette kan skyldes din sygdom.
 - Fycompa kan gøre dig aggressiv, vred eller voldelig. Det kan også forårsage, at du får usædvanlige eller ekstreme ændringer i din adfærd eller dit humør.
- Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du kontakte lægen eller apoteket.

Et lille antal personer, der behandles med antiepileptika, har tænkt på at gøre skade på dem selv eller begå selvmord. Hvis du på noget tidspunkt har sådanne tanker, skal du straks kontakte lægen.

Alvorlige hudreaktioner, herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret i forbindelse med brugen af perampanel.

- DRESS viser sig typisk, men ikke udelukkende, som influenzalignende symptomer og udslæt ledsaget af høj kropstemperatur, forhøjede leverenzymmer konstateret ved blodprøver, forhøjede niveauer af en type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfeknuder.

Hvis du får noget af det ovenstående, efter du tager Fycompa (eller du ikke er sikker), skal du tale med din læge eller apoteket.

Børn

Fycompa bør ikke anvendes til børn under 12 år. Sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Fycompa

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Hvis du tager Fycompa sammen med visse andre lægemidler, kan det forårsage bivirkninger, eller det kan påvirke deres virkning. Du må ikke starte eller stoppe med at tage andre lægemidler uden at tale med lægen eller apotekspersonalet.

- Andre antiepileptika, såsom carbamazepin, oxcarbazepin og phenytoin, der anvendes til at behandle anfald, kan påvirke Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager disse former for medicin eller har gjort det for nylig, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Felbamat (et lægemiddel mod epilepsi) kan også påvirke Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager denne medicin, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Midazolam (et lægemiddel til at stoppe langvarige, akutte (pludselige) anfald, til bedøvelse og søvnproblemer) kan blive påvirket af Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager midazolam, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Nogle andre former for medicin som rifampicin (et lægemiddel til behandling af bakterielle infektioner), hypericum (prikbladet perikon) (et lægemiddel, der anvendes til behandling af lette angsttilfælde) og ketoconazol (et lægemiddel til behandling af svampeinfektioner) kan påvirke Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager disse former for medicin eller har gjort det for nylig, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Orale præventionsmidler (som også kaldes "hormonal prævention").

Fortæl altid lægen, hvis du tager hormonal prævention. Fycompa kan forårsage, at visse former for hormonal prævention, såsom levonorgestrel, er mindre effektive. Du bør anvende andre former for sikker og effektiv prævention (såsom et kondom eller en spiral), når du tager Fycompa. Det bør du også fortsætte med at gøre i en måned, efter du stopper behandlingen. Rådfør dig med din læge om, hvad er den bedste præventionsmetode til dig.

Brug af Fycompa sammen med alkohol

Tal med lægen før du drikker alkohol. Vær forsigtig, hvis du indtager alkohol sammen med epilepsimedicin, herunder Fycompa.

- Hvis du drikker alkohol, mens du tager Fycompa, kan det gøre dig mindre opmærksom og påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.
- Hvis du drikker alkohol, mens du tager Fycompa, kan det også forstærke vredesudbrud, forvirring og nedtrykthed.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke stoppe behandlingen uden først at diskutere det med lægen.

- Fycompa bør ikke anvendes under graviditeten.
- Du skal bruge en pålidelig præventionsmetode for at undgå at blive gravid, mens du behandles med Fycompa. Du bør også fortsætte med at gøre dette i en måned, efter du stopper behandlingen. Fortæl altid lægen hvis du tager hormonelle præventionsmidler. Fycompa kan gøre visse andre hormonelle præventionsmidler, såsom levonorgestrel, mindre effektive. Du bør bruge andre sikre og effektive præventionsmidler (såsom et kondom eller en spiral), mens du tager Fycompa. Det bør du også gøre i en måned, efter du stopper behandlingen. Rådfør dig med din læge om, hvad er den bedste præventionsmetode til dig.

Det er ukendt, om Fycompas indholdsstoffer kan udskilles i mælk hos mennesker.

Lægen vil opveje fordele og risici for dit barn, hvis du tager Fycompa, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lad være med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil du ved, hvordan Fycompa påvirker dig.

Du skal tale med lægen om, hvordan din epilepsi påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

- Fycompa kan gøre dig svimmel eller søvngig, især i begyndelsen af behandlingen. Hvis dette forekommer, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.
- Hvis du drikker alkohol, mens du tager Fycompa, kan disse virkninger forstærkes.

Fycompa indeholder lactose

Fycompa indeholder lactose (en form for sukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Fycompa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal der tages

Den sædvanlige startdosis er 2 mg én gang dagligt, før du går i seng.

- Din læge kan forøge dette i trin på 2 mg til en vedligeholdelsesdosis mellem 4 mg og 12 mg afhængigt af dit respons.
- Hvis du har lette eller moderate leverproblemer, bør din dosis ikke overstige 8 mg dagligt, og der skal være mindst 2 uger mellem dine dosisforhøjelser.
- Du må ikke tage mere Fycompa, end din læge har anbefalet. Det kan tage et par uger at finde frem til den rette dosis Fycompa til dig.

Sådan skal du tage lægemidlet

Slug tabletten hel sammen med et glas vand. Du kan tage Fycompa sammen med eller uden mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles. Tabletterne kan ikke deles akkurat, da de ikke har en delekærv.

Hvis du har taget for meget Fycompa

Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget flere tabletter Fycompa, end der står i denne information, eller flere tabletter end lægen har foreskrevet. Du kan opleve forvirring, ophidselse og aggressiv opførsel.

Hvis du har glemt at tage Fycompa

- Hvis du har glemt at tage en tablet, skal du vente til din næste dosis og fortsætte som sædvanligt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

- Hvis du har sprunget over færre end 7 dages behandling med Fycompa, skal du fortsætte med at tage din daglige tablet, som du oprindeligt blev anvist af lægen.
- Hvis du har sprunget over mere end 7 dages behandling med Fycompa, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du holder op med at tage Fycompa

Tag Fycompa, så længe som lægen anbefaler det. Du må ikke holde op, medmindre lægen anviser det. Din læge kan gradvist reducere din dosis, så du undgår, at dine anfald (epileptiske anfald) vender tilbage eller forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Et lille antal personer, der behandles med antiepileptika, har tænkt på at gøre skade på dem selv eller begå selvmord. Hvis du på noget tidspunkt har sådanne tanker, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere) er:

- følelse af svimmelhed
- følelse af at være søvnig (søvnighed eller døsighed).

Almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 brugere) er:

- øget eller nedsat appetit, vægtøgning
- aggressivitet, vredesudbrud, irritabilitet, angst eller forvirring
- problemer med at gå eller andre problemer med balancen (ataksi, gangbesvær, balanceforstyrrelse)
- langsom tale (dysartri)
- sløret syn eller dobbeltsyn (diplopi)
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- sygdomsfølelse (kvalme)
- rygsmarter
- meget kraftig træthedsfølelse
- faldtendens.

Ikke almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 1000 brugere) er:

- tanker om at skade dig selv eller tage livet af dig selv (selvmordstanker), forsøg på at tage livet af dig selv (selvmordsforsøg).

Ikke kendt (denne bivirknings hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) er:

- udbredt udslæt, høj kropstemperatur, forhøjede leverenzzymer, uregelmæssigheder i blodet (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og påvirkning af andre organer i kroppen (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, også kendt som DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).

Hvis du udvikler disse symptomer, skal du stoppe med at bruge perampanel og kontakte din læge eller søge lægehjælp omgående. Se også pkt. 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisteren. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fycompa indeholder:

Aktivt stof: Perampanel. Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg eller 12 mg perampanel.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne (2 mg og 4 mg tabletter):

Lactosemonohydrat, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, povidon, magnesiumstearat (E470b)

Tabletterne (6 mg, 8 mg, 10 mg og 12 mg tabletter)

Lactosemonohydrat, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg og 12 mg tabletter)

Hypromellose 2910, talcum, macrogol 8000, titandioxid (E171), farvestoffer*

*Farvestofferne er:

2 mg tablet: Jernoxid, gul (E172), jernoxid, rød (E172)

4 mg tablet: Jernoxid, rød (E172)

6 mg tablet: Jernoxid, rød (E172)

8 mg tablet: Jernoxid, rød (E172), jernoxid, sort (E172)

10 mg tablet: Jernoxid, gul (E172), FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)

12 mg tablet: FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)

Udseende og pakningsstørrelser

Alle styrker af Fycompa er runde, hvælvede (bikonvekse), filmovertrukne tabletter

2 mg: orange, mærket med E275 på den ene side og med 2 på den anden side

4 mg: rød, mærket med E277 på den ene side og med 4 på den anden side

6 mg: lyserød, mærket med E294 på den ene side og med 6 på den anden side

8 mg: lilla, mærket med E295 på den ene side og med 8 på den anden side

10 mg: grøn, mærket med E296 på den ene side og med 10 på den anden side

12 mg: blå, mærket med E297 på den ene side og med 12 på den anden side

Fycompa fås i pakninger med:

2 mg tablet – pakning med 7, 28 og 98

4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg tabletter – pakninger med 7, 28, 84 og 98

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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)

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)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Fycompa 0,5 mg/ml oral suspension Perampanel

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fycompa
3. Sådan skal du bruge Fycompa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fycompa indeholder et stof, der kaldes perampanel. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antiepileptika. Disse lægemidler anvendes til at behandle epilepsi – hvis der opstår gentagne anfald (epileptiske anfald). Du har fået det af din læge for at reducere antallet af dine anfald.

Fycompa anvendes sammen med andre antiepileptika til at behandle visse former for epilepsi hos personer fra 12-års alderen.

- Det anvendes til at behandle anfald, der påvirker den ene side af hjernen (det kaldes ”partielle anfald”).
- Dette partielle anfald kan måske eller måske ikke efterfølges af et anfald, der påvirker hele din hjerne (det kaldes ”sekundær generalisering”).
- Det anvendes også til at behandle visse anfald, der påvirker hele din hjerne fra starten (det kaldes ”generaliserede anfald”) og forårsager anfald eller fraværperioder med stirren (absencer).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fycompa

TAG IKKE Fycompa:

- hvis du nogensinde har haft alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blærer og/eller mundsår, efter at du har taget perampanel.
- hvis du er allergisk over for perampanel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fycompa (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Fycompa, hvis du har leverproblemer eller moderate eller svære nyreproblemer.

Du bør ikke tage Fycompa, hvis du har svære leverproblemer eller moderate eller svære nyreproblemer.

Før du tager dette lægemiddel skal du altid fortælle lægen, hvis du tidligere har haft et alkohol- eller stofmisbrug.

- Fycompa kan gøre dig svimmel eller søvrig, især i begyndelsen af behandlingen.

- Fycompa kan forårsage en øget faldtendens, især hvis du er en ældre person. Dette kan skyldes din sygdom.
 - Fycompa kan gøre dig aggressiv, vred eller voldelig. Det kan også forårsage, at du får usædvanlige eller ekstreme ændringer i din adfærd eller dit humør.
- Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du kontakte lægen eller apoteket.

Et lille antal personer, der behandles med antiepileptika, har tænkt på at gøre skade på dem selv eller begå selvmord. Hvis du på noget tidspunkt har sådanne tanker, skal du straks kontakte lægen.

Alvorlige hudreaktioner, herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret i forbindelse med brugen af perampanel.

- DRESS viser sig typisk, men ikke udelukkende, som influenzalignende symptomer og udslæt ledsaget af høj kropstemperatur, forhøjede leverenzymen konstatere ved blodprøver, forhøjede niveauer af en type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfeknuder.

Hvis du får noget af det ovenstående, efter du tager Fycompa (eller du ikke er sikker), skal du tale med din læge eller apoteket.

Børn

Fycompa bør ikke anvendes til børn under 12 år. Sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Fycompa

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Hvis du tager Fycompa sammen med visse andre lægemidler, kan det forårsage bivirkninger, eller det kan påvirke deres virkning. Du må ikke starte eller stoppe med at tage andre lægemidler uden at tale med lægen eller apotekspersonalet.

- Andre antiepileptika, såsom carbamazepin, oxcarbazepin og phenytoin, der anvendes til at behandle anfald, kan påvirke Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager disse former for medicin eller har gjort det for nylig, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Felbamat (et lægemiddel mod epilepsi) kan også påvirke Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager denne medicin, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Midazolam (et lægemiddel til at stoppe langvarige, akutte (pludselige) anfald, til bedøvelse og søvnproblemer) kan blive påvirket af Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager midazolam, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Nogle andre former for medicin som rifampicin (et lægemiddel til behandling af bakterielle infektioner), hypericum (prikbladet perikon) (et lægemiddel, der anvendes til behandling af lette angsttilfælde) og ketoconazol (et lægemiddel til behandling af svampeinfektioner) kan påvirke Fycompa. Fortæl altid lægen, hvis du tager disse former for medicin eller har gjort det for nylig, da det kan være nødvendigt at justere din dosis.
- Orale præventionsmidler (som også kaldes "hormonal prævention").

Fortæl altid lægen, hvis du tager hormonal prævention. Fycompa kan forårsage, at visse former for hormonal prævention, såsom levonorgestrel, er mindre effektive. Du bør anvende andre former for sikker og effektiv prævention (såsom et kondom eller en spiral), når du tager Fycompa. Det bør du også fortsætte med at gøre i en måned, efter du stopper behandlingen. Rådfør dig med din læge om, hvad er den bedste præventionsmetode til dig.

Brug af Fycompa sammen med alkohol

Tal med lægen før du drikker alkohol. Vær forsigtig, hvis du indtager alkohol sammen med epilepsimedicin, herunder Fycompa.

- Hvis du drikker alkohol, mens du tager Fycompa, kan det gøre dig mindre opmærksom og påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.
- Hvis du drikker alkohol, mens du tager Fycompa, kan det også forstærke vredesudbrud, forvirring og nedtrykthed.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke stoppe behandlingen uden først at diskutere det med lægen.

- Fycompa bør ikke anvendes under graviditeten.
- Du skal bruge en pålidelig præventionsmetode for at undgå at blive gravid, mens du behandles med Fycompa. Du bør også fortsætte med at gøre dette i en måned, efter du stopper behandlingen. Fortæl altid lægen hvis du tager hormonelle præventionsmidler. Fycompa kan gøre visse andre hormonelle præventionsmidler, såsom levonorgestrel, mindre effektive. Du bør bruge andre sikre og effektive præventionsmidler (såsom et kondom eller en spiral), mens du tager Fycompa. Det bør du også gøre i en måned, efter du stopper behandlingen. Rådfør dig med din læge om, hvad er den bedste præventionsmetode til dig.

Det er ukendt, om Fycompas indholdsstoffer kan udskilles i mælk hos mennesker.

Lægen vil opveje fordele og risici for dit barn, hvis du tager Fycompa, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lad være med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil du ved, hvordan Fycompa påvirker dig.

Du skal tale med lægen om, hvordan din epilepsi påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

- Fycompa kan gøre dig svimmel eller søvrig, især i begyndelsen af behandlingen. Hvis dette forekommer, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.
- Hvis du drikker alkohol, mens du tager Fycompa, kan disse virkninger forstærkes.

Fycompa indeholder sorbitol

Kontakt lægen, før du tager Fycompa, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Hvis du tager Fycompa sammen med andre lægemidler mod epilepsi, der indeholder sorbitol, kan det påvirke deres virkning. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler mod epilepsi, der indeholder sorbitol.

3. Sådan skal du bruge Fycompa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal der tages

Den sædvanlige startdosis er 2 mg (4 ml) én gang dagligt, før du går i seng.

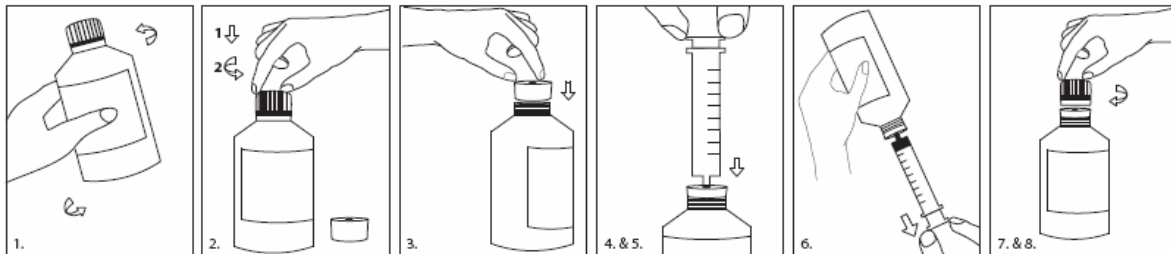
- Din læge kan forøge dette i trin på 2 mg (4 ml) til en vedligeholdelsesdosis mellem 4 mg (8 ml) og 12 mg (24 ml) afhængigt af dit respons.
- Hvis du har lette eller moderate leverproblemer, bør din dosis ikke overstige 8 mg dagligt, og der skal være mindst 2 uger mellem dine dosisforhøjelser.
- Du må ikke tage mere Fycompa, end din læge har anbefalet. Det kan tage et par uger at finde frem til den rette dosis Fycompa til dig.

Sådan skal du tage lægemidlet

Fycompa er til oral anvendelse. Du kan tage Fycompa sammen med eller uden mad, og du bør altid tage det på samme måde. Hvis du f.eks. vælger at tage Fycompa sammen med mad, skal du altid tage det på denne måde.

Brug den medfølgende orale sprøjte og adapter til dosering.

Anvisninger i, hvordan den orale sprøjte og adapteren anvendes, gives herunder:



1. Omrystes i mindst 5 sekunder før anvendelse.
2. Tryk låget ned, og drej det for at åbne flasken.
3. Indsæt adapteren i flaskehalsen, indtil der opstår en tæt forsegling.
4. Skub stemplet på den orale sprøjte helt ned.
5. Indsæt den orale sprøjte så langt ind i adapteren åbning som muligt.
6. Vend på hovedet, og træk den ordinerede mængde Fycompa ud af flasken.
7. Vend flasken om, og fjern den orale sprøjte.
8. Lad adapteren blive på, plads og sæt igen låget på flasken. Vask den orale sprøjte med rent vand, og tør grundigt.

Hvis du har taget for meget Fycompa

Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Fycompa, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet. Du kan opleve forvirring, ophidselse og aggressiv opførsel.

Hvis du har glemt at tage Fycompa

- Hvis du har glemt at tage Fycompa, skal du vente til din næste dosis og fortsætte som sædvanligt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Hvis du har sprunget over færre end 7 dages behandling med Fycompa, skal du fortsætte med at tage din daglige dosis, som du oprindeligt blev anvist af lægen.
- Hvis du har sprunget over mere end 7 dages behandling med Fycompa, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du holder op med at tage Fycompa

Tag Fycompa, så længe som lægen anbefaler det. Du må ikke holde op, medmindre lægen anviser det. Din læge kan gradvist reducere din dosis, så du undgår, at dine anfald (epileptiske anfald) vender tilbage eller forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Et lille antal personer, der behandles med antiepileptika, har tænkt på at gøre skade på dem selv eller begå selvmord. Hvis du på noget tidspunkt har sådanne tanker, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere) er:

- følelse af svimmelhed
- følelse af at være søvnig (søvnighed eller døsighed).

Almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 brugere) er:

- øget eller nedsat appetit, vægtøgning
- aggressivitet, vredesudbrud, irritabilitet, angst eller forvirring
- problemer med at gå eller andre problemer med balancen (ataksi, gangbesvær, balanceforstyrrelse)
- langsom tale (dysartri)
- sløret syn eller dobbeltsyn (diplopi)
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- sygdomsfølelse (kvalme)
- rygsmerter
- meget kraftig træthedsfølelse
- faldtendens.

Ikke almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 1000 brugere) er:

- tanker om at skade dig selv eller tage livet af dig selv (selvmordstanker), forsøg på at tage livet af dig selv (selvmordsforsøg).

Ikke kendt (denne bivirknings hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) er:

- udbredt udslæt, høj kropstemperatur, forhøjede leverenzymmer, uregelmæssigheder i blodet (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og påvirkning af andre organer i kroppen (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, også kendt som DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).

Hvis du udvikler disse symptomer, skal du stoppe med at bruge perampanel og kontakte din læge eller søge lægehjælp omgående. Se også pkt. 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flaskens etiket og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hvis der er suspension tilbage i flasken mere end 90 dage efter, den først blev åbnet, må du ikke bruge det.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fycompa indeholder:

- Aktivt stof: Perampanel. Hver milliliter indeholder 0,5 mg perampanel.

- Øvrige indholdsstoffer: Sorbitol (E420) flydende (krystalliserende), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), carmellosenatrium (E466), poloxamer 188, simeticon- emulsion 30 % (indeholdende rensset vand, siliconeolie, polysorbat 65, methylcellulose, silica-gel, macrogolstearat, sorbinsyre, benzoesyre og svovlsyre), citronsyre, vandfri (E330), natriumbenzoat (E211) og rensset vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Fycompa 0,5 mg/ml oral suspension er en hvid til off-white suspension. Den leveres i en flaske med 340 ml med 2 graduerede orale sprøjter og en LDPE *press-in bottle*-adapter (PIBA).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Bilag IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for perampanel er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i forbindelse med brugen af perampanel blev rapporteret første gang i en PSUR i 2014. Dette tilfælde vedrørte en 13-årig pige, som fik DRESS, efter at dosen af perampanel blev sat op fra 4 til 8 mg, og som udviklede akut respirationsinsufficiens og måtte have mekanisk ventilation og vasopressorer, methylprednisolon og intravenøst immunoglobulin. Patienten fik det bedre, da alle antiepileptika blev seponeret. En hudbiopsi bekræftede DRESS. Da dette var det første registrerede tilfælde, er der blevet holdt nøje øje med DRESS-problemet i alle efterfølgende PSUR'er. Det andet tilfælde af DRESS rapporteret i denne PSUR-periode hos en 10-årig har flere mulige konfunderende faktorer, men en sammenhæng med eksponering for perampanel kan ikke udelukkes, navnlig i betragtning af de TO positive *rechallenges* (bivirkninger kom igen ved re-eksponering). Vi har nu to tilfælde af DRESS, og antiepileptika har allerede en klassemærkning for alvorlige kutane bivirkninger. I betragtning af de samlede data, der er tilgængelige om forbindelsen mellem perampanel og alvorlige hudreaktioner, konkluderes det, at der foreligger tilstrækkelige data til at berettige en opdatering af pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet og indlægssedlen for at afspejle risikoen for DRESS.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for perampanel er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder perampanel, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.