

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 2 mg Filmtabletten
Fycompa 4 mg Filmtabletten
Fycompa 6 mg Filmtabletten
Fycompa 8 mg Filmtabletten
Fycompa 10 mg Filmtabletten
Fycompa 12 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fycompa 2 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 2 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine 2-mg-Filmtablette enthält 78,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Fycompa 4 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 4 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine 4-mg-Filmtablette enthält 157,0 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Fycompa 6 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 6 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine 6-mg-Filmtablette enthält 151,0 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Fycompa 8 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 8 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine 8-mg-Filmtablette enthält 149,0 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Fycompa 10 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 10 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine 10-mg-Filmtablette enthält 147,0 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Fycompa 12 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 12 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine 12-mg-Filmtablette enthält 145,0 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Fycompa 2 mg Filmtabletten

Orangefarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung E275 auf der einen Seite und der Prägung „2“ auf der anderen Seite

Fycompa 4 mg Filmtabletten

Rote, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung E277 auf der einen Seite und der Prägung „4“ auf der anderen Seite

Fycompa 6 mg Filmtabletten

Pinkfarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung E294 auf der einen Seite und der Prägung „6“ auf der anderen Seite

Fycompa 8 mg Filmtabletten

Violette, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung E295 auf der einen Seite und der Prägung „8“ auf der anderen Seite

Fycompa 10 mg Filmtabletten

Grüne, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung E296 auf der einen Seite und der Prägung „10“ auf der anderen Seite

Fycompa 12 mg Filmtabletten

Blaue, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung E297 auf der einen Seite und der Prägung „12“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie.

Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

Fycompa muss entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Perampanel sollte einmal täglich abends zur Schlafenszeit eingenommen werden.

Fokale Anfälle

Perampanel ist in der Behandlung fokaler Anfälle in Dosen von 4 mg/Tag bis 12 mg/Tag nachweislich wirksam.

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Perampanel ist in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle in Dosen von bis zu 8 mg/Tag nachweislich wirksam.

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise bis auf 12 mg/Tag erhöht werden, was bei manchen Patienten wirksam sein kann (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

Absetzen

Zur Minimierung der möglichen Gefahr von Rebound-Anfällen wird ein ausschleichendes Absetzen empfohlen. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit und des nachfolgend langsamen Rückgangs der Plasmakonzentrationen kann Perampanel jedoch auch abrupt abgesetzt werden, falls dies absolut notwendig ist.

Vergessene Einnahme

Bei einmalig vergessener Einnahme sollte der Patient warten und seine nächste Dosis wie vorgesehen einnehmen, da Perampanel eine lange Halbwertszeit besitzt.

Wenn mehr als eine Dosis über einen zusammenhängenden Zeitraum von weniger als 5 Halbwertszeiten vergessen wurde (3 Wochen bei Patienten, die keine den Perampanel-Metabolismus induzierenden Antiepileptika einnehmen, 1 Woche bei Patienten, die den Perampanel-Metabolismus induzierende Antiepileptika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5)), ist zu erwägen, die Behandlung von der letzten Dosisstufe ausgehend neu zu beginnen.

Wenn ein Patient Perampanel über einen zusammenhängenden Zeitraum von mehr als 5 Halbwertszeiten nicht mehr eingenommen hat, wird empfohlen, die weiter oben für die Behandlungseinleitung gegebenen Empfehlungen zu befolgen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In klinischen Studien mit Fycompa bei Epilepsie wurde keine ausreichende Anzahl von Patienten ab 65 Jahren eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten ansprechen. Eine Auswertung von Sicherheitsdaten zu 905 mit Perampanel behandelten älteren Patienten (in Doppelblindstudien, die in anderen Anwendungsgebieten als Epilepsie durchgeführt wurden) ergab keine altersbedingten Unterschiede im Hinblick auf das Sicherheitsprofil. Zusammen mit der Abwesenheit eines altersbedingten Unterschieds bei der Exposition gegenüber Perampanel weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Perampanel sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wobei bei polymedizierten Patienten das Potenzial für Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialysepatienten wird nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosiserhöhungen anhand des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit vorgenommen werden. Die Behandlung kann mit 2 mg begonnen und sollte in Dosisstufen von 2 mg jeweils im Abstand von mindestens 2 Wochen je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit auftitriert werden.

Die Perampanel-Dosis sollte bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion 8 mg nicht überschreiten.

Die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perampanel bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Fycompa sollte als orale Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette ist ganz mit einem Glas Wasser einzunehmen. Sie sollte weder zerkaut, noch zerstoßen oder geteilt werden. Die Filmtabletten können nicht genau geteilt werden, da keine Bruchkerbe vorhanden ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Perampanel nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (Häufigkeit unbekannt; siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. DRESS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Fieber, Ausschlag mit Beteiligung anderer Organsysteme, Lymphadenopathie, Anomalien bei Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es muss beachtet werden, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, auftreten können, auch wenn kein Ausschlag festzustellen ist. Wenn auf diese Reaktionen hinweisende Anzeichen und Symptome auftreten, sollte Perampanel sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung erwogen werden (wie jeweils anwendbar).

Erkrankungen des Nervensystems

Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Orale Kontrazeptiva

In der Dosierung von 12 mg/Tag kann Fycompa die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern; unter diesen Umständen werden bei Anwendung von Fycompa zusätzliche nicht-hormonelle Formen der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Stürze

Es scheint ein erhöhtes Sturzrisiko zu bestehen, insbesondere bei älteren Patienten; die Ursache ist unklar.

Aggression

Es liegen Berichte über Fälle von Aggression und feindseligem Verhalten bei Patienten unter Perampanel-Therapie vor. Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, waren Berichte über das Auftreten von Aggression, Wut und Reizbarkeit unter höheren Dosen häufiger. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. Jedoch wurden bei einigen Patienten (< 1 % in klinischen Studien mit Perampanel) Gedanken, wie anderen Menschen Schaden zuzufügen, körperliche Angriffe oder Drohverhalten beobachtet. Patienten und Betreuern sollte daher geraten werden, bei auffälligen Veränderungen der Stimmungslage oder Verhaltensmuster sofort einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft zu verständigen. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Dosierung von Perampanel reduziert werden, und bei schweren Symptomen sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

Missbrauchspotenzial

Bei Patienten mit Suchtmittelabusus in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten, und der Patient sollte auf Symptome eines Missbrauchs von Perampanel überwacht werden.

Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. Das Ansprechen der Patienten ist zu überwachen, wenn diese von gleichzeitig angewendeten nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika auf enzyminduzierende Substanzen oder umgekehrt umgestellt werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosis um jeweils 2 mg erhöht oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren

Wenn Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren zusätzlich angewendet oder abgesetzt werden, sollten die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen engmaschig überwacht werden, da die Perampanel-Plasmaspiegel abfallen bzw. ansteigen können; die Perampanel-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Fycompa enthält Lactose, deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fycompa gilt nicht als starker Induktor oder Inhibitor von Cytochrom-P450- oder UGT-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Kontrazeptiva

Bei gesunden Frauen bewirkte Fycompa bei Gabe von 12 mg (jedoch nicht bei 4 oder 8 mg/Tag) über 21 Tage zusammen mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum nachweislich eine Abnahme der Levonorgestrel-Exposition (die mittleren C_{\max} - und AUC-Werte nahmen um jeweils 40 % ab). Die AUC-Werte von Ethinylestradiol wurden von Fycompa 12 mg nicht beeinflusst, während die C_{\max} um 18 % abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12 mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterinpeessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Fycompa (bis zu 12 mg einmal täglich) und anderen Antiepileptika (AED) wurden in klinischen Studien untersucht und in der populationspharmakokinetischen Analyse von vier gepoolten Phase-3-Studien beurteilt, u. a. an Patienten mit fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Gleichzeitig angewendetes AED	Einfluss des AED auf die Fycompa-Konzentration	Einfluss von Fycompa auf die AED-Konzentration
Carbamazepin	Abnahme um das 2,75-Fache	< 10 %ige Abnahme
Clobazam	Kein Einfluss	< 10 %ige Abnahme
Clonazepam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	< 10 %ige Abnahme
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Abnahme um das 1,9-Fache	35 %ige Zunahme ¹⁾
Phenobarbital	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Phenytoin	Abnahme um das 1,7-Fache	Kein Einfluss
Topiramamat	19 %ige Abnahme	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	< 10 %ige Abnahme
Zonisamid	Kein Einfluss	Kein Einfluss

1) Der aktive Metabolit Monohydroxycarbazepin wurde nicht untersucht.

Für einige als Induktoren des Enzyms CYP450 3A bekannte Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) wurde gezeigt, dass sie die Perampanel-Clearance erhöhen und folglich die Plasmakonzentrationen von Perampanel vermindern. Im umgekehrten Fall ist bei Absetzen eines gleichzeitig angewendeten Induktors des Enzyms CYP450 3A ein Anstieg der Perampanel-Plasmakonzentrationen zu erwarten und es kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Carbamazepin, ein bekanntermaßen potenter Enzyminduktor, führte in einer bei gesunden Probanden durchgeführten Studie zu einer Abnahme der Perampanelspiegel um zwei Drittel.

Ein ähnliches Ergebnis fand sich in einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/Tag erhielten. Die Gesamtclearance von Fycompa war erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (2,75-fach), Phenytoin (1,7-fach) und Oxcarbazepin (1,9-fach), bekannte Induktoren von Metabolisierungsenzymen, angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Dieser Effekt ist bei der zusätzlichen Anwendung bzw. beim Absetzen dieser Antiepileptika im Rahmen des Therapieschemas eines Patienten zu berücksichtigen und bei der Therapieführung zu beachten.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, hatte Fycompa in der höchsten untersuchten Perampanel-Dosis (12 mg/Tag) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramamat, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure.

Die an der Epilepsie-Patientenpopulation durchgeführte pharmakokinetische Analyse zeigte, dass Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin um 26 % vermindert. Oxcarbazepin wird von der zytosolischen Reduktase rasch in den aktiven Metaboliten Monohydroxycarbazepin umgewandelt. Der Einfluss von Perampanel auf die Monohydroxycarbazepin-Konzentrationen ist nicht bekannt.

Perampanel wird unabhängig von anderen AED entsprechend der klinischen Wirkung dosiert.

Einfluss von Perampanel auf CYP3A-Substrate

Bei gesunden Probanden bewirkte Fycompa (6 mg einmal täglich über 20 Tage) eine Abnahme der AUC von Midazolam um 13 %. Eine größere Abnahme der Exposition gegenüber Midazolam (oder anderen sensitiven CYP3A-Substraten) kann bei höheren Fycompa-Dosen nicht ausgeschlossen werden.

Einfluss von Cytochrom P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei starken Induktoren von Cytochrom P450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen und die Möglichkeit von erhöhten Plasmakonzentrationen der reaktiven Metaboliten in ihrer Gegenwart wurde nicht ausgeschlossen. Felbamat vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

Einfluss von Cytochrom P450-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20 % und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15 % (67,8 h gegenüber 58,4 h). Stärkere Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden, wenn Perampanel mit einem CYP3A-Inhibitor mit längerer Halbwertszeit als Ketoconazol kombiniert wird oder wenn der Inhibitor über eine längere Behandlungsdauer angewendet wird.

Levodopa

Bei gesunden Probanden hatte Fycompa (4 mg einmal täglich über 19 Tage) keinen Einfluss auf die C_{max} oder die AUC von Levodopa.

Alkohol

Die Wirkungen von Perampanel auf Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit und Vigilanz erfordern, wie z. B. die aktive Teilnahme am Straßenverkehr, waren in einer pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden zu den Eigenwirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die wiederholte Gabe von Perampanel 12 mg/Tag verstärkte Wutgefühle, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala, Profile of Mood State‘ (siehe Abschnitt 5.1). Diese Wirkungen können unter Umständen auch beobachtet werden, wenn Fycompa in Kombination mit anderen Substanzen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Analyse jugendlicher Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Fycompa bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Behandlung ist eindeutig erforderlich.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Perampanel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen, jedoch wurde bei Ratten bei Gabe maternaltoxischer Dosen Embryotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Fycompa während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Untersuchungen an laktierenden Ratten haben die Ausscheidung von Perampanel und/oder seinen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Perampanel in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fycompa verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fycompa zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In der Fertilitätsstudie bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren in hoher Dosis (30 mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Perampanel auf die menschliche Fertilität ist nicht gesichert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fycompa hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen und keine sonstigen potenziell gefährlichen Tätigkeiten zu verrichten, bis bekannt ist, ob Perampanel ihre Fähigkeit zur Verrichtung dieser Tätigkeiten beeinflusst (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit fokalen Anfällen erhielten insgesamt 1.639 Patienten Perampanel, von denen 1.147 über 6 Monate und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.

In der kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studie an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erhielten 114 Patienten Perampanel; 68 dieser Patienten wurden 6 Monate lang behandelt und 36 länger als 12 Monate.

Zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen:

In den kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 zu fokalen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf Perampanel in den empfohlenen Dosierungen von 4 mg, 8 mg und 12 mg/Tag randomisiert wurden, bei 1,7 %, 4,2 % bzw. 13,7 % und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,4 %. Die am häufigsten (≥ 1 % im Perampanel-Gesamtkollektiv und häufiger als unter Placebo) zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen waren Schwindel und Somnolenz.

In der kontrollierten klinischen Studie der Phase 3 zu primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf eine Behandlung mit 8 mg Perampanel randomisiert worden waren, bei 4,9 % und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,2 %. Die am häufigsten zum Therapieabbruch führende Nebenwirkung (≥ 2 % in der Perampanel-Gruppe und häufiger als unter Placebo) war Schwindel.

Anwendung nach der Markteinführung

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die bei einer Analyse des gesamten Datenbestands zur Sicherheit aus den klinischen Studien mit Fycompa identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Erhöhter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Aggressivität Wutgefühle Angst Verwirrtheit	Suizidgedanken Suizidversuch	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Somnolenz	Ataxie Dysarthrie Gleichgewichtsstörung Reizbarkeit		
Augenerkrankungen		Diplopie Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen		Gangstörung Müdigkeit		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz		

* Siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Nach dem Datenbestand aus klinischen Studien zu 196 Jugendlichen, die in Doppelblindstudien wegen fokaler Anfälle und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit Perampanel behandelt wurden, war das Gesamtsicherheitsprofil von Jugendlichen mit demjenigen von

Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme von Aggressionen, die bei Jugendlichen häufiger beobachtet wurden als bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu einer Perampanel-Überdosierung beim Menschen vor. In einem Bericht über eine beabsichtigte Überdosierung, bei der eventuell bis zu 264 mg eingenommen wurden, kam es bei dem Patienten zu Erscheinungen eines veränderten geistigen Zustands, Agitiertheit und aggressivem Verhalten; der Patient konnte ohne Folgeerscheinungen wiederhergestellt werden. Gegen die Wirkungen von Perampanel steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Eine allgemeinsupportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Status des Patienten, ist angezeigt. Angesichts seiner langen Halbwertszeit könnten die von Perampanel verursachten Wirkungen länger anhalten. Wegen der geringen renalen Clearance sind spezielle Interventionen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion wenig erfolgversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX22

Wirkmechanismus

Perampanel ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der selektiven, nicht-kompetitiven Antagonisten des ionotropen AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure)-Glutamat-Rezeptors an postsynaptischen Neuronen. Glutamat ist der primäre exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und soll bei einer Reihe neurologischer Erkrankungen, die auf einer übermäßigen neuronalen Erregung beruhen, eine Rolle spielen. Es wird angenommen, dass die Aktivierung von AMPA-Rezeptoren durch Glutamat für einen Großteil der schnellen exzitatorischen synaptischen Signalübertragung im Gehirn verantwortlich ist. In *In-vitro*-Studien konkurrierte Perampanel nicht mit AMPA um die Bindung am AMPA-Rezeptor, jedoch wurde Perampanel von nicht-kompetitiven AMPA-Rezeptor-Antagonisten aus den Bindungsstellen verdrängt, was darauf schließen lässt, dass Perampanel ein nicht-kompetitiver AMPA-Rezeptor-Antagonist ist. *In vitro* hemmte Perampanel den AMPA-induzierten (jedoch nicht den NMDA-induzierten) Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. *In vivo* verlängerte Perampanel die Anfallslatenz in einem Modell AMPA-induzierter Krampfanfälle signifikant.

Der genaue Mechanismus, über den Perampanel seine antiepileptischen Wirkungen beim Menschen entfaltet, bleibt noch vollständig aufzuklären.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Auswertung zur Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (Wirksamkeit) erfolgte auf der Grundlage der gepoolten Daten aus den 3 Wirksamkeitsstudien bei fokalen Anfällen. Außerdem wurde eine Auswertung zur Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (Wirksamkeit) in einer Wirksamkeitsstudie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen durchgeführt. Bei beiden Auswertungen korreliert die Perampanel-Exposition mit der Senkung der Anfallshäufigkeit.

Psychomotorische Leistung

Bei Einmalgabe und wiederholter Verabreichung von 8 mg und 12 mg kam es bei gesunden Probanden zu einer dosisabhängigen Einschränkung der psychomotorischen Leistung. Die Wirkungen von Perampanel auf komplexe Tätigkeiten wie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr waren zu den leistungsmindernden Wirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die psychomotorischen Leistungstest-Ergebnisse kehrten innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Perampanel auf die Ausgangswerte zurück.

Kognitive Funktion

In einer Studie bei gesunden Probanden zur Beurteilung der Auswirkungen von Perampanel auf Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit anhand einer Standard-Testbatterie fanden sich nach Einmalgabe und wiederholter Verabreichung von Perampanel bis zu 12 mg/Tag keine Auswirkungen.

In einer placebokontrollierten Studie bei jugendlichen Patienten zeigten Messungen anhand des Global Cognition Scores des Cognitive Drug Research (CDR) System keine signifikanten Veränderungen der Kognition für Perampanel gegenüber Placebo. In der offenen Verlängerungsphase dieser Studie wurden nach 52 Wochen Perampanel-Behandlung keine signifikanten Veränderungen des globalen CDR-System-Scores beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 Kinder und Jugendliche).

Aufmerksamkeit und Stimmungslage

Der Grad der Aufmerksamkeit (Reaktionsbereitschaft) nahm bei gesunden Probanden, die mit Perampanel in Dosierungen von 4 bis 12 mg/Tag behandelt wurden, dosisabhängig ab. Eine Verschlechterung der Stimmungslage trat nur unter 12 mg/Tag ein; die Stimmungsveränderungen waren gering und spiegelten eine allgemeine Dämpfung der Aufmerksamkeit wider. Die wiederholte Verabreichung von Perampanel 12 mg/Tag verstärkte auch die Wirkungen von Alkohol auf Vigilanz und Reaktionsbereitschaft sowie die Intensität von Wutgefühlen, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala ‚Profile of Mood State‘.

Herzelektrophysiologie

Perampanel bewirkte in Tagesdosen von bis zu 12 mg/Tag keine Verlängerung des QTc-Intervalls und hatte keine dosisabhängige oder klinisch relevante Wirkung auf die QRS-Dauer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Fokale Krampfanfälle

Der Nachweis der Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen erfolgte in drei 19-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Studienteilnehmer hatten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und hatten unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht. Während einer 6-wöchigen Baseline-Phase mussten die Patienten mehr als fünf Anfälle ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen aufweisen. Bei den Teilnehmern dieser drei Studien hatte die Epilepsie im Mittel seit 21,06 Jahren bestanden. Zwischen 85,3 % und 89,1 % der Patienten nahmen zwei bis drei Antiepileptika gleichzeitig ein, mit oder ohne gleichzeitige Vagusnervstimulation.

In zwei Studien (Studien 304 und 305) wurden Perampanel-Dosen von 8 und 12 mg/Tag mit Placebo und in der dritten Studie (Studie 306) Perampanel-Dosen von 2, 4 und 8 mg/Tag mit Placebo verglichen. In allen drei Studien wurden die Patienten nach einer zur Erhebung der Anfallshäufigkeit erforderlichen 6-wöchigen Baseline-Phase randomisiert und auf ihre randomisierte Dosis titriert. Während der Titrationsphase wurde die Behandlung in allen drei Studien mit 2 mg/Tag begonnen und in wöchentlichen Stufen von jeweils 2 mg/Tag bis zur Erreichung der Zieldosis gesteigert. Bei Patienten, bei denen es zu intolerablen unerwünschten Ereignissen kam, konnte mit derselben Dosis weiterbehandelt oder eine Reduktion auf die zuletzt vertragene Dosis vorgenommen werden. In allen drei Studien folgte auf die Titrationsphase eine 13-wöchige Erhaltungsphase, während der die Patienten mit einer stabilen Dosis von Perampanel behandelt werden sollten.

Die gepoolten 50 %-Responderraten lagen unter Placebo bei 19 %, unter 4 mg bei 29 %, unter 8 mg bei 35 % und unter 12 mg bei 35 %. Eine statistisch signifikante Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage (von der Baseline- zur Behandlungsphase) im Vergleich zur Placebogruppe wurde unter der Behandlung mit Perampanel für die Dosierungen 4 mg/Tag (Studie 306), 8 mg/Tag (Studien 304, 305 und 306) und 12 mg/Tag (Studien 304 und 305) beobachtet. Die 50 %-Responderraten in den Gruppen mit 4 mg, 8 mg und 12 mg betragen jeweils 23,0 %, 31,5 % bzw. 30,0 % in Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 33,3 %, 46,5 % und 50,5 %, wenn Perampanel in Kombination mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika angewendet wurde. Diese Studien zeigen, dass die einmal tägliche Gabe von Perampanel in Dosen von 4 mg bis 12 mg in dieser Population als Zusatztherapie signifikant wirksamer war als Placebo.

Daten aus placebokontrollierten Studien belegen, dass bei einmal täglicher Gabe von Perampanel 4 mg eine Verbesserung der Anfallskontrolle beobachtet wird und dass dieser Nutzen bei Steigerung der Dosis auf 8 mg/Tag noch verstärkt wird. Im Gesamtkollektiv wurde für die 12-mg-Dosis im Vergleich zur 8-mg-Dosis kein Wirksamkeitsnutzen beobachtet. Ein Nutzen wurde unter der 12-mg-Dosis bei manchen Patienten beobachtet, welche die 8-mg-Dosis vertrugen und bei dieser Dosis ein unzureichendes klinisches Ansprechen aufwiesen. Eine klinisch bedeutsame Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo wurde bereits in der zweiten Behandlungswoche verzeichnet, als die Patienten eine Tagesdosis von 4 mg erreicht hatten.

Von den in den klinischen Studien mit Perampanel behandelten Patienten wurden 1,7 % bis 5,8 % während der 3-monatigen Erhaltungstherapie anfallsfrei, verglichen mit 0 % bis 1,0 % unter Placebo.

Offene Verlängerungsstudie

97 % der Patienten, welche die randomisierten Studien an Patienten mit fokalen Anfällen abschlossen, wurden in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen (n=1186). Die in den randomisierten Studien mit Placebo behandelten Patienten wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen auf Perampanel umgestellt; daran schloss sich eine Langzeit-Erhaltungsphase (≥ 1 Jahr) an. Die mittlere durchschnittliche Tagesdosis betrug 10,05 mg.

Primär generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle

Perampanel wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (Studie 332) als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen etabliert. Geeignete Patienten mit einer Behandlung mit 1 bis 3 Antiepileptika in stabiler Dosierung, bei denen während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufgetreten waren, wurden für eine Behandlung mit Perampanel oder Placebo randomisiert. Die Patientenpopulation umfasste 164 Patienten (Perampanel n=82, Placebo n=82). Die Dosis der Patienten wurde über vier Wochen auf eine Zieldosis von 8 mg pro Tag oder zur höchsten verträglichen Dosis auftitriert und die Behandlung wurde mit der letzten Dosis, die am Ende der Titrationsphase erreicht war, für weitere 13 Wochen fortgesetzt. Der Gesamtbehandlungszeitraum betrug 17 Wochen. Das Studienmedikament wurden einmal pro Tag gegeben.

Die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während des Erhaltungstherapiezeitraums war in der Perampanel-Gruppe signifikant höher (58,0 %) als in der Placebo-Gruppe (35,8 %), $p=0,0059$. Die 50 %-Responderrate betrug 22,2 % für die Kombination von Perampanel mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 69,4 % für die Kombination von Perampanel mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika. Die Zahl der Patienten, die Perampanel zusammen mit enzyminduzierenden Antiepileptika einnahmen, war gering (n=9). Die mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28-Tage-Zeitraum war während der Titrations- und Erhaltungstherapiephase (kombiniert) im Verhältnis zur Vorrandomisierung unter Perampanel größer (-76,5 %) als unter Placebo (-38,4 %), $p<0,001$. Während der 3-monatigen Erhaltungsphase wurden 30,9 % (25/81) der Patienten, die in den klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, frei von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, verglichen mit 12,3 % (10/81) unter Placebo.

Weitere Unterarten von idiopathischen generalisierten Anfällen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel bei Patienten mit myoklonischen Anfällen wurde nicht nachgewiesen. Das verfügbare Datenmaterial ist nicht ausreichend, um Schlüsse zu ziehen. Die Wirksamkeit von Perampanel bei der Behandlung von Absence-Anfällen wurde nicht nachgewiesen.

In Studie 332 an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und begleitenden myoklonischen Anfällen wurde bei 16,7 % (4/24) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 13,0 % (3/23) unter Placebo. Bei Patienten mit begleitenden Absence-Anfällen wurde bei 22,2 % (6/27) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 12,1 % (4/33) unter Placebo. Bei 23,5 % (19/81) der Patienten unter Perampanel, verglichen mit 4,9 % (4/81) der Patienten unter Placebo, wurde komplette Anfallsfreiheit erreicht.

Offene Verlängerungsphase

Von den 140 Teilnehmern, die Studie 332 abschlossen, traten 114 (81,4 %) in die Verlängerungsphase ein. Die Patienten aus der randomisierten klinischen Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen auf Perampanel umgestellt. Daran schloss sich eine Langzeit-Erhaltungstherapiephase (≥ 1 Jahr) an. In der Verlängerungsphase erhielten 73,7 % der Teilnehmer eine modale tägliche Perampanel-Dosis von mehr als 4 bis 8 mg/Tag und 16,7 % hatten eine modale Tagesdosis von mehr als 8 bis 12 mg/Tag. Bei 65,9 % der Patienten wurde nach 1 Jahr Behandlung während der Verlängerungsphase eine Abnahme der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen von mindestens 50 % beobachtet (gegenüber ihrer Anfallshäufigkeit in der Baseline-Phase vor der Perampanel-Behandlung). Diese Daten stimmten überein mit denen für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit und zeigten, dass die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Allgemeinen über den Zeitraum von etwa Woche 26 bis zum Ende von Jahr 2 stabil war. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Auswertung aller Krampfanfälle und Absenzen vs. myoklonische Anfälle unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs gewonnen.

Umstellung auf eine Perampanel-Monotherapie

In einer retrospektiven Studie zur klinischen Praxis wurden 51 Patienten mit Epilepsie, die Perampanel als Zusatztherapie erhielten, auf eine Perampanel-Monotherapie umgestellt. Die Mehrheit dieser Patienten hatte eine Vorgeschichte mit fokalen Anfällen. Von diesen Patienten kehrten 14 (27 %) in den Folgemonaten wieder zur Zusatztherapie zurück. 34 Patienten wurden für mindestens 6 Monate nachbeobachtet und 24 dieser Patienten (71 %) behielten die Perampanel-Monotherapie für mindestens 6 Monate bei. 10 Patienten wurden für mindestens 18 Monate nachbeobachtet und 3 dieser Patienten (30 %) behielten die Perampanel-Monotherapie für mindestens 18 Monate bei.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fycompa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei therapieresistenten Epilepsien (lokalisationsbezogene und altersbezogene epileptische Syndrome) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Jugendlichen).

Die drei zulassungsrelevanten doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien schlossen 143 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.

Studie 332 schloss 22 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.

Eine 19-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit offener Verlängerungsphase (Studie 235) beurteilte die kurzfristigen Wirkungen von Fycompa auf die Kognition (Zieldosis: 8 bis 12 mg einmal täglich) während der Anwendung als Zusatztherapie bei 133 (Fycompa n=85, Placebo n=48) jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit nicht

ausreichend kontrollierten fokalen Anfällen. Die kognitive Funktion wurde mithilfe des Global Cognition t-Scores des Cognitive Drug Research (CDR) System bewertet. Es handelt sich dabei um einen aus 5 Domänen zusammengesetzten Score, der Folgendes testet: Power of Attention (Aufmerksamkeitsleistung), Continuity of Attention (Aufmerksamkeitsdauer), Quality of Episodic Secondary Memory (Qualität des episodischen Sekundärspeichers), Quality of Working Memory (Qualität des Arbeitsgedächtnisses) und Speed of Memory (Gedächtnisgeschwindigkeit). Die mittlere Veränderung (SD) des CDR System Global Cognition t-Scores gegenüber dem Ausgangswert bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (19 Wochen) betrug 1,1 (7,14) in der Placebo-Gruppe und (minus) -1,0 (8,86) in der Perampanel-Gruppe, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den LS-Mittelwert (95% KI) = (minus) -2,2 (-5,2; 0,8) betrug. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,145$). Die Global Cognition t-Scores des CDR System für Placebo und Perampanel betragen 41,2 (10,7) bzw. 40,8 (13,0) bei der Ausgangswerthebung. Bei Patienten, die Perampanel in der offenen Verlängerungsphase erhielten ($n = 112$), betrug die mittlere Veränderung (SD) des Global Cognition t-Scores des CDR System gegenüber dem Ausgangswert bis zum Ende der offenen Behandlung (52 Wochen) (minus) -1,0 (9,91). Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant ($p = 0,96$). Nach bis zu 52 Wochen Behandlung mit Perampanel ($n = 114$) war keine Wirkung auf das Knochenwachstum zu beobachten. Nach bis zu 104 Wochen Behandlung zeigten sich keine Wirkungen auf Körpergewicht, Körpergröße und sexuelle Entwicklung ($n = 114$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Perampanel wurde bei gesunden erwachsenen Probanden (zwischen 18 und 79 Jahren), Erwachsenen und Jugendlichen mit fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen, Erwachsenen mit Morbus Parkinson, Erwachsenen mit diabetischer Neuropathie, Erwachsenen mit multipler Sklerose und Personen mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht.

Resorption

Perampanel wird nach oraler Gabe ohne Anhaltspunkte für einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus zügig resorbiert. Die Einnahme von Perampanel-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Plasma-Spitzenkonzentrationen (C_{\max}) oder die Gesamtexposition ($AUC_{0-\infty}$) von Perampanel. Die T_{\max} war um etwa 1 Stunde verzögert im Vergleich zur Gabe nach Nahrungskarenz.

Verteilung

Daten aus *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Perampanel zu etwa 95 % an Plasmaproteine gebunden vorliegt.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Perampanel kein Substrat oder signifikanter Inhibitor der organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3, der organischen Anionen-Transporter (OAT) 1, 2, 3 und 4, der organischen Kationen-Transporter (OCT) 1, 2 und 3 und der Efflux-Transporter P-Glycoprotein und Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP) ist.

Biotransformation

Perampanel wird durch primäre Oxidation und sequenzielle Glukuronidierung umfangreich metabolisiert. Nach den Ergebnissen von klinischen Studien an gesunden Probanden, denen radioaktiv markiertes Perampanel gegeben wurde, und nach den Ergebnissen von *In-vitro*-Untersuchungen unter Verwendung von rekombinanten humanen CYPs und Lebermikrosomen vom Menschen wird die Metabolisierung von Perampanel in erster Linie durch CYP3A vermittelt.

Nach Gabe von radioaktiv markiertem Perampanel wurden im Plasma lediglich Spuren von Perampanel-Metaboliten gemessen.

Elimination

Nach Gabe einer Dosis von radioaktiv markiertem Perampanel an 8 gesunde Erwachsene oder ältere Probanden wurden rund 30 % der wiedergefundenen Radioaktivität im Urin und 70 % in den Fäzes gefunden. Im Urin und in den Fäzes nachgewiesene Radioaktivität bestand primär aus einer Mischung oxidativer und konjugierter Metaboliten. In einer populationspharmakokinetischen Analyse gepoolter Daten aus 19 Phase-1-Studien betrug die durchschnittliche $t_{1/2}$ von Perampanel 105 Stunden. Bei Gabe in Kombination mit dem starken CYP3A-Induktor Carbamazepin lag die durchschnittliche $t_{1/2}$ bei 25 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden stiegen die Plasmakonzentrationen von Perampanel im Bereich von 2 bis 12 mg direkt proportional zu den angewendeten Dosen an. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in Dosierungen von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in Dosierungen von bis zu 8 mg/Tag erhielten, fand sich ein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen von Perampanel.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Perampanel nach Einmalgabe von 1 mg wurde bei 12 Personen mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A bzw. B) untersucht und mit derjenigen von 12 nach entsprechenden demographischen Kriterien ausgewählten gesunden Probanden verglichen. Die mittlere scheinbare Clearance von ungebundenem Perampanel betrug bei Personen mit leicht eingeschränkter Leberfunktion 188 ml/min vs. 338 ml/min bei den entsprechenden Kontrollen und bei Personen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion 120 ml/min vs. 392 ml/min bei den entsprechenden Kontrollen. Die $t_{1/2}$ war bei Personen mit leicht (306 h vs. 125 h) und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (295 h vs. 139 h) im Vergleich zu den entsprechenden gesunden Probanden länger.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Perampanel wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht formell untersucht. Perampanel wird fast ausschließlich durch Biotransformation mit anschließender rascher Ausscheidung der Metaboliten eliminiert; im Plasma sind Perampanel-Metaboliten lediglich in Spuren nachweisbar. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen und einer Kreatinin-Clearance zwischen 39 und 160 ml/min, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, wurde die Perampanel-Clearance von der Kreatinin-Clearance nicht beeinflusst. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in einer placebokontrollierten klinischen Studie mit Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/kg behandelt wurden, wurde die Perampanel-Clearance nicht von der Baseline-Kreatinin-Clearance beeinflusst.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/Tag erhielten, war die Perampanel-Clearance bei Frauen (0,54 l/h) um 18 % geringer als bei Männern (0,66 l/h).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen (Alter 12 bis 74 Jahre), und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Alter 12 bis

58 Jahre), die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 oder 12 mg/Tag erhielten, wurde kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Perampanel-Clearance gefunden. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten wird daher nicht als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

In einer populationspharmakokinetischen Analyse jugendlicher Patienten, die aus den klinischen Studien der Phase 2 und 3 gepoolt wurden, fanden sich zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv keine nennenswerten Unterschiede.

Arzneimittel-Interaktionsstudien

Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen in vitro

Hemmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme

In humanen Lebermikrosomen hatte Perampanel (30 µmol/l) bei den wichtigsten hepatischen CYP- und UGT-Enzymen eine schwache Hemmwirkung auf CYP2C8 und UGT1A9.

Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme

Im Vergleich zu positiven Kontrollen (einschließlich Phenobarbital, Rifampicin) wurde für Perampanel in kultivierten humanen Hepatozyten bei den wichtigsten hepatischen CYP- und UGT-Enzymen eine schwache Induktion von CYP2B6 (30 µmol/l) und CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, aber bei Tieren nach Expositionen, die mit klinischen Expositionen vergleichbar sind, beobachtet und sind für die klinische Anwendung möglicherweise relevant:

In der Fertilitätsstudie bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren unter der höchsten tolerierten Dosis (30 mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor.

Die Ausscheidung in die Muttermilch wurde bei Ratten 10 Tage post partum gemessen. Spitzenkonzentrationen wurden nach einer Stunde gemessen und betragen das 3,65-fache der Plasmakonzentrationen.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität bei Ratten wurden bei maternaltoxischen Dosen nicht der Norm entsprechende Umstände beim Gebären und Säugen beobachtet, und die Anzahl von Totgeburten bei den Nachkommen war erhöht. Die Entwicklung der Nachkommen im Hinblick auf Verhalten und Fortpflanzung war nicht beeinträchtigt, jedoch wiesen einige Parameter der körperlichen Entwicklung eine gewisse Verzögerung auf, welche wahrscheinlich eine Folge der auf die Pharmakologie von Perampanel zurückzuführenden ZNS-Wirkungen ist. Die Plazentagängigkeit war relativ gering; höchstens 0,09 % der verabreichten Dosis wurden im Fötus gefunden.

Die präklinischen Daten zeigen, dass Perampanel nicht genotoxisch war und kein kanzerogenes Potenzial aufwies. Die Verabreichung der höchsten tolerierten Dosen führte bei Ratten und Affen zu pharmakologisch bedingten klinischen ZNS-Zeichen und einer Verminderung des terminalen Körpergewichts. Klinisch-pathologisch oder histopathologisch fanden sich keine direkt auf Perampanel zurückzuführenden Veränderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fycompa 2 mg, 4 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5,0 - 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5,0 – 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Povidon K-29/32
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Fycompa 2 mg Filmtabletten

Filmüberzug

Hypromellose 2910
Talkum
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Fycompa 4 mg Filmtabletten

Filmüberzug

Hypromellose 2910
Talkum
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Fycompa 6 mg Filmtabletten

Filmüberzug

Hypromellose 2910
Talkum
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Fycompa 8 mg Filmtabletten

Filmüberzug

Hypromellose 2910

Talkum

Macrogol 8000

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Fycompa 10 mg Filmtabletten

Filmüberzug

Hypromellose 2910

Talkum

Macrogol 8000

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Fycompa 12 mg Filmtabletten

Filmüberzug

Hypromellose 2910

Talkum

Macrogol 8000

Titandioxid (E 171)

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Fycompa 2 mg Filmtabletten

Packung mit 7 Filmtabletten, nur für die erste Behandlungswoche, 28 und 98 Filmtabletten

Fycompa 4 mg Filmtabletten

4 mg - Packungen mit 7, 28, 84 und 98 Filmtabletten

Fycompa 6 mg Filmtabletten

6 mg - Packungen mit 7, 28, 84 und 98 Filmtabletten

Fycompa 8 mg Filmtabletten

8 mg - Packungen mit 7, 28, 84 und 98 Filmtabletten

Fycompa 10 mg Filmtabletten

10 mg - Packungen mit 7, 28, 84 und 98 Filmtabletten

Fycompa 12 mg Filmtabletten

12 mg - Packungen mit 7, 28, 84 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
E-Mail: EUmedinfo@eisai.net

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/776/001-023

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 0,5 mg Perampanel.

Jede Flasche mit 340 ml Suspension zum Einnehmen enthält 170 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 175 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen
Weiße bis fast weiße Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie.

Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fycompa muss entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Perampanel sollte einmal täglich abends zur Schlafenszeit eingenommen werden.

Es kann unabhängig von den Mahlzeiten, sollte aber vorzugsweise immer unter den gleichen Bedingungen, eingenommen werden. Ein Wechsel von der Behandlung mit Tabletten zur Suspension bzw. umgekehrt sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Fokale Anfälle

Perampanel ist in der Behandlung fokaler Anfälle in Dosen von 4 mg/Tag bis 12 mg/Tag nachweislich wirksam.

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (4 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) bis 8 mg/Tag (16 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag (16 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag (4 ml/Tag) bis auf 12 mg/Tag (24 ml/Tag) erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel

einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Perampanel ist in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle in Dosen von bis zu 8 mg/Tag nachweislich wirksam.

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (4 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/Tag (16 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag (16 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise bis auf 12 mg/Tag (24 ml/Tag) erhöht werden, was bei manchen Patienten wirksam sein kann (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

Absetzen

Zur Minimierung der möglichen Gefahr von Rebound-Anfällen wird ein ausschleichendes Absetzen empfohlen. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit und des nachfolgend langsamen Rückgangs der Plasmakonzentrationen kann Perampanel jedoch auch abrupt abgesetzt werden, falls dies absolut notwendig ist.

Vergessene Einnahme

Bei einmalig vergessener Einnahme sollte der Patient warten und seine nächste Dosis wie vorgesehen einnehmen, da Perampanel eine lange Halbwertszeit besitzt.

Wenn mehr als eine Dosis über einen zusammenhängenden Zeitraum von weniger als 5 Halbwertszeiten vergessen wurde (3 Wochen bei Patienten, die keine den Perampanel-Metabolismus induzierenden Antiepileptika einnehmen, 1 Woche bei Patienten, die den Perampanel-Metabolismus induzierende Antiepileptika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5)), ist zu erwägen, die Behandlung von der letzten Dosisstufe ausgehend neu zu beginnen.

Wenn ein Patient Perampanel über einen zusammenhängenden Zeitraum von mehr als 5 Halbwertszeiten nicht mehr eingenommen hat, wird empfohlen, die weiter oben für die Behandlungseinleitung gegebenen Empfehlungen zu befolgen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In klinischen Studien mit Fycompa bei Epilepsie wurde keine ausreichende Anzahl von Patienten ab 65 Jahren eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten ansprechen. Eine Auswertung von Sicherheitsdaten zu 905 mit Perampanel behandelten älteren Patienten (in Doppelblindstudien, die in anderen Anwendungsgebieten als Epilepsie durchgeführt wurden) ergab keine altersbedingten Unterschiede im Hinblick auf das Sicherheitsprofil. Zusammen mit der Abwesenheit eines altersbedingten Unterschieds bei der Exposition gegenüber Perampanel weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Perampanel sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wobei bei polymedizierten Patienten das Potenzial für Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialysepatienten wird nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosiserhöhungen anhand des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit vorgenommen werden. Die Behandlung kann mit 2 mg (4 ml) begonnen und sollte in Dosisstufen von 2 mg (4 ml) jeweils im Abstand von mindestens 2 Wochen je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit auftitriert werden.

Die Perampanel-Dosis sollte bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion 8 mg nicht überschreiten.

Die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perampanel bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Fycompa ist zum Einnehmen.

Zubereitung: Der im Umkarton mitgelieferte Flaschenadapter (Adapter zum Eindrücken) ist vor Gebrauch fest in den Flaschenhals einzusetzen. Er bleibt danach für die Dauer der Verwendung in der Flasche. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen wird in die Adapteröffnung eingeführt und die Dosis aus der umgedrehten Flasche in die Spritze aufgezogen. Die Verschlusskappe sollte nach jeder Anwendung wieder aufgesetzt werden. Die Kappe schließt dicht, wenn der Flaschenadapter eingesetzt ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Perampanel nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (Häufigkeit unbekannt; siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. DRESS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Fieber, Ausschlag mit Beteiligung anderer Organsysteme,

Lymphadenopathie, Anomalien bei Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es muss beachtet werden, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, auftreten können, auch wenn kein Ausschlag festzustellen ist. Wenn auf diese Reaktionen hinweisende Anzeichen und Symptome auftreten, sollte Perampanel sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung erwogen werden (wie jeweils anwendbar).

Erkrankungen des Nervensystems

Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Orale Kontrazeptiva

In der Dosierung von 12 mg/Tag kann Fycompa die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern; unter diesen Umständen werden bei Anwendung von Fycompa zusätzliche nicht-hormonelle Formen der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Stürze

Es scheint ein erhöhtes Sturzrisiko zu bestehen, insbesondere bei älteren Patienten; die Ursache ist unklar.

Aggression

Es liegen Berichte über Fälle von Aggression und feindseligem Verhalten bei Patienten unter Perampanel-Therapie vor. Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, waren Berichte über das Auftreten von Aggression, Wut und Reizbarkeit unter höheren Dosen häufiger. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. Jedoch wurden bei einigen Patienten (< 1 % in klinischen Studien mit Perampanel) Gedanken, wie anderen Menschen Schaden zuzufügen, körperliche Angriffe oder Drohverhalten beobachtet. Patienten und Betreuern sollte daher geraten werden, bei auffälligen Veränderungen der Stimmungslage oder Verhaltensmuster sofort einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft zu verständigen. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Dosierung von Perampanel reduziert werden, und bei schweren Symptomen sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

Missbrauchspotenzial

Bei Patienten mit Suchtmittelabusus in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten, und der Patient sollte auf Symptome eines Missbrauchs von Perampanel überwacht werden.

Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. Das Ansprechen der Patienten ist zu überwachen, wenn diese von gleichzeitig angewendeten nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika auf enzyminduzierende Substanzen oder umgekehrt umgestellt werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosis um jeweils 2 mg erhöht oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren

Wenn Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren zusätzlich angewendet oder abgesetzt werden, sollten die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen engmaschig überwacht

werden, da die Perampanel-Plasmaspiegel abfallen bzw. ansteigen können; die Perampanel-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Sorbitol

Fycompa enthält Sorbitol (Ph.Eur.) (E420); Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fycompa Suspension zum Einnehmen mit anderen Antiepileptika, die Sorbitol enthalten, ist Vorsicht geboten, da die Einnahme von insgesamt mehr als 1 Gramm Sorbitol die Resorption bestimmter Arzneimittel beeinflussen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fycompa gilt nicht als starker Induktor oder Inhibitor von Cytochrom-P450- oder UGT-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Kontrazeptiva

Bei gesunden Frauen bewirkte Fycompa bei Gabe von 12 mg (jedoch nicht bei 4 oder 8 mg/Tag) über 21 Tage zusammen mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum nachweislich eine Abnahme der Levonorgestrel-Exposition (die mittleren C_{max} - und AUC-Werte nahmen um jeweils 40 % ab). Die AUC-Werte von Ethinylestradiol wurden von Fycompa 12 mg nicht beeinflusst, während die C_{max} um 18 % abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12 mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterinpeessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Fycompa (bis zu 12 mg einmal täglich) und anderen Antiepileptika (AED) wurden in klinischen Studien untersucht und in der populationspharmakokinetischen Analyse von vier gepoolten Phase-3-Studien beurteilt, u. a. an Patienten mit fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Gleichzeitig angewendetes AED	Einfluss des AED auf die Fycompa-Konzentration	Einfluss von Fycompa auf die AED-Konzentration
Carbamazepin	Abnahme um das 2,75-Fache	< 10 %ige Abnahme
Clobazam	Kein Einfluss	< 10 %ige Abnahme
Clonazepam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	< 10 %ige Abnahme
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Abnahme um das 1,9-Fache	35 %ige Zunahme ¹⁾
Phenobarbital	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Phenytoin	Abnahme um das 1,7-Fache	Kein Einfluss
Topiramamat	19 %ige Abnahme	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	< 10 %ige Abnahme
Zonisamid	Kein Einfluss	Kein Einfluss

1) Der aktive Metabolit Monohydroxycarbamazepin wurde nicht untersucht.

Für einige als Induktoren des Enzyms CYP450 3A bekannte Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) wurde gezeigt, dass sie die Perampanel-Clearance erhöhen und folglich die Plasmakonzentrationen von Perampanel vermindern. Im umgekehrten Fall ist bei Absetzen eines

gleichzeitig angewendeten Induktors des Enzyms CYP450 3A ein Anstieg der Perampanel-Plasmakonzentrationen zu erwarten und es kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Carbamazepin, ein bekanntermaßen potenter Enzyminduktor, führte in einer bei gesunden Probanden durchgeführten Studie zu einer Abnahme der Perampanelspiegel um zwei Drittel.

Ein ähnliches Ergebnis fand sich in einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/Tag erhielten. Die Gesamtclearance von Fycompa war erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (2,75-fach), Phenytoin (1,7-fach) und Oxcarbazepin (1,9-fach), bekannte Induktoren von Metabolisierungsenzymen, angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Dieser Effekt ist bei der zusätzlichen Anwendung bzw. beim Absetzen dieser Antiepileptika im Rahmen des Therapieschemas eines Patienten zu berücksichtigen und bei der Therapieführung zu beachten.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, hatte Fycompa in der höchsten untersuchten Perampaneldosis (12 mg/Tag) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramate, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure.

Die an der Epilepsie-Patientenpopulation durchgeführte pharmakokinetische Analyse zeigte, dass Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin um 26 % vermindert. Oxcarbazepin wird von der zytosolischen Reduktase rasch in den aktiven Metaboliten Monohydroxycarbazepin umgewandelt. Der Einfluss von Perampanel auf die Monohydroxycarbazepin-Konzentrationen ist nicht bekannt.

Perampanel wird unabhängig von anderen AED entsprechend der klinischen Wirkung dosiert.

Einfluss von Perampanel auf CYP3A-Substrate

Bei gesunden Probanden bewirkte Fycompa (6 mg einmal täglich über 20 Tage) eine Abnahme der AUC von Midazolam um 13 %. Eine größere Abnahme der Exposition gegenüber Midazolam (oder anderen sensitiven CYP3A-Substraten) kann bei höheren Fycompa-Dosen nicht ausgeschlossen werden.

Einfluss von Cytochrom P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei starken Induktoren von Cytochrom P450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen und die Möglichkeit von erhöhten Plasmakonzentrationen der reaktiven Metaboliten in ihrer Gegenwart wurde nicht ausgeschlossen. Felbamate vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

Einfluss von Cytochrom P450-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20 % und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15 % (67,8 h gegenüber 58,4 h). Stärkere Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden, wenn Perampanel mit einem CYP3A-Inhibitor mit längerer Halbwertszeit als Ketoconazol kombiniert wird oder wenn der Inhibitor über eine längere Behandlungsdauer angewendet wird.

Levodopa

Bei gesunden Probanden hatte Fycompa (4 mg einmal täglich über 19 Tage) keinen Einfluss auf die C_{max} oder die AUC von Levodopa.

Alkohol

Die Wirkungen von Perampanel auf Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit und Vigilanz erfordern, wie z. B. die aktive Teilnahme am Straßenverkehr, waren in einer pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden zu den Eigenwirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die wiederholte Gabe von Perampanel 12 mg/Tag verstärkte Wutgefühle, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala, Profile of Mood State‘ (siehe Abschnitt 5.1). Diese Wirkungen können unter Umständen auch beobachtet werden, wenn Fycompa in Kombination mit anderen Substanzen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Analyse jugendlicher Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Fycompa bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Behandlung ist eindeutig erforderlich.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Perampanel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen, jedoch wurde bei Ratten bei Gabe maternaltoxischer Dosen Embryotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Fycompa während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Untersuchungen an laktierenden Ratten haben die Ausscheidung von Perampanel und/oder seinen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Perampanel in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fycompa verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fycompa zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In der Fertilitätsstudie bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren in hoher Dosis (30 mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Perampanel auf die menschliche Fertilität ist nicht gesichert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fycompa hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen und keine sonstigen potenziell gefährlichen Tätigkeiten zu verrichten, bis bekannt ist, ob Perampanel ihre Fähigkeit zur Verrichtung dieser Tätigkeiten beeinflusst (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit fokalen Anfällen erhielten insgesamt 1.639 Patienten Perampanel, von denen 1.147 über 6 Monate und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.

In der kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studie an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erhielten 114 Patienten Perampanel; 68 dieser Patienten wurden 6 Monate lang behandelt und 36 länger als 12 Monate.

Zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen:

In den kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 zu fokalen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf Perampanel in den empfohlenen Dosierungen von 4 mg, 8 mg und 12 mg/Tag randomisiert wurden, bei 1,7 %, 4,2 % bzw. 13,7 % und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,4 %. Die am häufigsten (≥ 1 % im Perampanel-Gesamtkollektiv und häufiger als unter Placebo) zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen waren Schwindel und Somnolenz.

In der kontrollierten klinischen Studie der Phase 3 zu primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf eine Behandlung mit 8 mg Perampanel randomisiert worden waren, bei 4,9 % und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,2 %. Die am häufigsten zum Therapieabbruch führende Nebenwirkung (≥ 2 % in der Perampanel-Gruppe und häufiger als unter Placebo) war Schwindel.

Anwendung nach der Markteinführung

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Perampanel berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die bei einer Analyse des gesamten Datenbestands zur Sicherheit aus den klinischen Studien mit Fycompa identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Erhöhter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Aggressivität Wutgefühle Angst Verwirrtheit	Suizidgedanken Suizidversuch	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Somnolenz	Ataxie Dysarthrie Gleichgewichtsstörung Reizbarkeit		
Augenerkrankungen		Diplopie Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen		Gangstörung Müdigkeit		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz		

* Siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Nach dem Datenbestand aus klinischen Studien zu 196 Jugendlichen, die in Doppelblindstudien wegen fokaler Anfälle und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit Perampanel behandelt wurden, war das Gesamtsicherheitsprofil von Jugendlichen mit demjenigen von Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme von Aggressionen, die bei Jugendlichen häufiger beobachtet wurden als bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu einer Perampanel-Überdosierung beim Menschen vor. In einem Bericht über eine beabsichtigte Überdosierung, bei der eventuell bis zu 264 mg eingenommen

wurden, kam es bei dem Patienten zu Erscheinungen eines veränderten geistigen Zustands, Agitiertheit und aggressivem Verhalten; der Patient konnte ohne Folgeerscheinungen wiederhergestellt werden. Gegen die Wirkungen von Perampanel steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Eine allgemeinsupportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Status des Patienten, ist angezeigt. Angesichts seiner langen Halbwertszeit könnten die von Perampanel verursachten Wirkungen länger anhalten. Wegen der geringen renalen Clearance sind spezielle Interventionen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion wenig erfolgversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX22

Wirkmechanismus

Perampanel ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der selektiven, nicht-kompetitiven Antagonisten des ionotropen AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure)-Glutamat-Rezeptors an postsynaptischen Neuronen. Glutamat ist der primäre exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und soll bei einer Reihe neurologischer Erkrankungen, die auf einer übermäßigen neuronalen Erregung beruhen, eine Rolle spielen. Es wird angenommen, dass die Aktivierung von AMPA-Rezeptoren durch Glutamat für einen Großteil der schnellen exzitatorischen synaptischen Signalübertragung im Gehirn verantwortlich ist. In *In-vitro*-Studien konkurrierte Perampanel nicht mit AMPA um die Bindung am AMPA-Rezeptor, jedoch wurde Perampanel von nicht-kompetitiven AMPA-Rezeptor-Antagonisten aus den Bindungsstellen verdrängt, was darauf schließen lässt, dass Perampanel ein nicht-kompetitiver AMPA-Rezeptor-Antagonist ist. *In vitro* hemmte Perampanel den AMPA-induzierten (jedoch nicht den NMDA-induzierten) Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. *In vivo* verlängerte Perampanel die Anfallslatenz in einem Modell AMPA-induzierter Krampfanfälle signifikant.

Der genaue Mechanismus, über den Perampanel seine antiepileptischen Wirkungen beim Menschen entfaltet, bleibt noch vollständig aufzuklären.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Auswertung zur Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (Wirksamkeit) erfolgte auf der Grundlage der gepoolten Daten aus den 3 Wirksamkeitsstudien bei fokalen Anfällen. Außerdem wurde eine Auswertung zur Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (Wirksamkeit) in einer Wirksamkeitsstudie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen durchgeführt. Bei beiden Auswertungen korreliert die Perampanel-Exposition mit der Senkung der Anfallshäufigkeit.

Psychomotorische Leistung

Bei Einmalgabe und wiederholter Verabreichung von 8 mg und 12 mg kam es bei gesunden Probanden zu einer dosisabhängigen Einschränkung der psychomotorischen Leistung. Die Wirkungen von Perampanel auf komplexe Tätigkeiten wie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr waren zu den leistungsmindernden Wirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die psychomotorischen Leistungstest-Ergebnisse kehrten innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Perampanel auf die Ausgangswerte zurück.

Kognitive Funktion

In einer Studie bei gesunden Probanden zur Beurteilung der Auswirkungen von Perampanel auf Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit anhand einer Standard-Testbatterie fanden sich nach Einmalgabe und wiederholter Verabreichung von Perampanel bis zu 12 mg/Tag keine Auswirkungen.

In einer placebokontrollierten Studie bei jugendlichen Patienten zeigten Messungen anhand des Global Cognition Scores des Cognitive Drug Research (CDR) System keine signifikanten Veränderungen der Kognition für Perampanel gegenüber Placebo. In der offenen Verlängerungsphase dieser Studie wurden nach 52 Wochen Perampanel-Behandlung keine signifikanten Veränderungen des globalen CDR-System-Scores beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 Kinder und Jugendliche).

Aufmerksamkeit und Stimmungslage

Der Grad der Aufmerksamkeit (Reaktionsbereitschaft) nahm bei gesunden Probanden, die mit Perampanel in Dosierungen von 4 bis 12 mg/Tag behandelt wurden, dosisabhängig ab. Eine Verschlechterung der Stimmungslage trat nur unter 12 mg/Tag ein; die Stimmungsveränderungen waren gering und spiegelten eine allgemeine Dämpfung der Aufmerksamkeit wider. Die wiederholte Verabreichung von Perampanel 12 mg/Tag verstärkte auch die Wirkungen von Alkohol auf Vigilanz und Reaktionsbereitschaft sowie die Intensität von Wutgefühlen, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala ‚Profile of Mood State‘.

Herzelektrophysiologie

Perampanel bewirkte in Tagesdosen von bis zu 12 mg/Tag keine Verlängerung des QTc-Intervalls und hatte keine dosisabhängige oder klinisch relevante Wirkung auf die QRS-Dauer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Fokale Krampfanfälle

Der Nachweis der Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen erfolgte in drei 19-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Studienteilnehmer hatten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und hatten unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht. Während einer 6-wöchigen Baseline-Phase mussten die Patienten mehr als fünf Anfälle ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen aufweisen. Bei den Teilnehmern dieser drei Studien hatte die Epilepsie im Mittel seit 21,06 Jahren bestanden. Zwischen 85,3 % und 89,1 % der Patienten nahmen zwei bis drei Antiepileptika gleichzeitig ein, mit oder ohne gleichzeitige Vagusnervstimulation.

In zwei Studien (Studien 304 und 305) wurden Perampanel-Dosen von 8 und 12 mg/Tag mit Placebo und in der dritten Studie (Studie 306) Perampanel-Dosen von 2, 4 und 8 mg/Tag mit Placebo verglichen. In allen drei Studien wurden die Patienten nach einer zur Erhebung der Anfallshäufigkeit erforderlichen 6-wöchigen Baseline-Phase randomisiert und auf ihre randomisierte Dosis titriert. Während der Titrationsphase wurde die Behandlung in allen drei Studien mit 2 mg/Tag begonnen und in wöchentlichen Stufen von jeweils 2 mg/Tag bis zur Erreichung der Zieldosis gesteigert. Bei Patienten, bei denen es zu intolerablen unerwünschten Ereignissen kam, konnte mit derselben Dosis weiterbehandelt oder eine Reduktion auf die zuletzt vertragene Dosis vorgenommen werden. In allen drei Studien folgte auf die Titrationsphase eine 13-wöchige Erhaltungsphase, während der die Patienten mit einer stabilen Dosis von Perampanel behandelt werden sollten.

Die gepoolten 50 %-Responderraten lagen unter Placebo bei 19 %, unter 4 mg bei 29 %, unter 8 mg bei 35 % und unter 12 mg bei 35 %. Eine statistisch signifikante Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage (von der Baseline- zur Behandlungsphase) im Vergleich zur Placebogruppe wurde unter der Behandlung mit Perampanel für die Dosierungen 4 mg/Tag (Studie 306), 8 mg/Tag (Studien 304, 305 und 306) und 12 mg/Tag (Studien 304 und 305) beobachtet. Die 50 %-Responderraten in den Gruppen mit 4 mg, 8 mg und 12 mg betragen jeweils 23,0 %, 31,5 % bzw. 30,0 % in Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 33,3 %, 46,5 % und 50,5 %, wenn Perampanel in Kombination mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika angewendet wurde. Diese Studien zeigen, dass die einmal tägliche Gabe von Perampanel in Dosen von 4 mg bis 12 mg in dieser Population als Zusatztherapie signifikant wirksamer war als Placebo.

Daten aus placebokontrollierten Studien belegen, dass bei einmal täglicher Gabe von Perampanel 4 mg eine Verbesserung der Anfallskontrolle beobachtet wird und dass dieser Nutzen bei Steigerung der

Dosis auf 8 mg/Tag noch verstärkt wird. Im Gesamtkollektiv wurde für die 12-mg-Dosis im Vergleich zur 8-mg-Dosis kein Wirksamkeitsnutzen beobachtet. Ein Nutzen wurde unter der 12-mg-Dosis bei manchen Patienten beobachtet, welche die 8-mg-Dosis vertrugen und bei dieser Dosis ein unzureichendes klinisches Ansprechen aufwiesen. Eine klinisch bedeutsame Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo wurde bereits in der zweiten Behandlungswoche verzeichnet, als die Patienten eine Tagesdosis von 4 mg erreicht hatten.

Von den in den klinischen Studien mit Perampanel behandelten Patienten wurden 1,7 % bis 5,8 % während der 3-monatigen Erhaltungstherapie anfallsfrei, verglichen mit 0 % bis 1,0 % unter Placebo.

Offene Verlängerungsstudie

97 % der Patienten, welche die randomisierten Studien an Patienten mit fokalen Anfällen abschlossen, wurden in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen (n=1186). Die in den randomisierten Studien mit Placebo behandelten Patienten wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen auf Perampanel umgestellt; daran schloss sich eine Langzeit-Erhaltungsphase (≥ 1 Jahr) an. Die mittlere durchschnittliche Tagesdosis betrug 10,05 mg.

Primär generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle

Perampanel wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (Studie 332) als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen etabliert. Geeignete Patienten mit einer Behandlung mit 1 bis 3 Antiepileptika in stabiler Dosierung, bei denen während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufgetreten waren, wurden für eine Behandlung mit Perampanel oder Placebo randomisiert. Die Patientenpopulation umfasste 164 Patienten (Perampanel n=82, Placebo n=82). Die Dosis der Patienten wurde über vier Wochen auf eine Zieldosis von 8 mg pro Tag oder zur höchsten verträglichen Dosis auftitriert und die Behandlung wurde mit der letzten Dosis, die am Ende der Titrationsphase erreicht war, für weitere 13 Wochen fortgesetzt. Der Gesamtbehandlungszeitraum betrug 17 Wochen. Das Studienmedikament wurden einmal pro Tag gegeben.

Die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während des Erhaltungstherapiezeitraums war in der Perampanel-Gruppe signifikant höher (58,0 %) als in der Placebo-Gruppe (35,8 %), $p=0,0059$. Die 50 %-Responderrate betrug 22,2 % für die Kombination von Perampanel mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 69,4 % für die Kombination von Perampanel mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika. Die Zahl der Patienten, die Perampanel zusammen mit enzyminduzierenden Antiepileptika einnahmen, war gering (n=9). Die mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28-Tage-Zeitraum war während der Titrations- und Erhaltungstherapiephase (kombiniert) im Verhältnis zur Vorrandomisierung unter Perampanel größer (-76,5 %) als unter Placebo (-38,4 %), $p<0,001$. Während der 3-monatigen Erhaltungsphase wurden 30,9 % (25/81) der Patienten, die in den klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, frei von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, verglichen mit 12,3 % (10/81) unter Placebo.

Weitere Unterarten von idiopathischen generalisierten Anfällen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel bei Patienten mit myoklonischen Anfällen wurde nicht nachgewiesen. Das verfügbare Datenmaterial ist nicht ausreichend, um Schlüsse zu ziehen. Die Wirksamkeit von Perampanel bei der Behandlung von Absence-Anfällen wurde nicht nachgewiesen.

In Studie 332 an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und begleitenden myoklonischen Anfällen wurde bei 16,7 % (4/24) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 13,0 % (3/23) unter Placebo. Bei Patienten mit begleitenden Absence-Anfällen wurde bei 22,2 % (6/27) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 12,1 % (4/33) unter Placebo. Bei 23,5 % (19/81) der Patienten unter Perampanel, verglichen mit 4,9 % (4/81) der Patienten unter Placebo, wurde komplette Anfallsfreiheit erreicht.

Offene Verlängerungsphase

Von den 140 Teilnehmern, die Studie 332 abschlossen, traten 114 (81,4 %) in die Verlängerungsphase ein. Die Patienten aus der randomisierten klinischen Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen auf Perampanel umgestellt. Daran schloss sich eine Langzeit-Erhaltungstherapiephase (≥ 1 Jahr) an. In der Verlängerungsphase erhielten 73,7 % der Teilnehmer eine modale tägliche Perampanel-Dosis von mehr als 4 bis 8 mg/Tag und 16,7 % hatten eine modale Tagesdosis von mehr als 8 bis 12 mg/Tag. Bei 65,9 % der Patienten wurde nach 1 Jahr Behandlung während der Verlängerungsphase eine Abnahme der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen von mindestens 50 % beobachtet (gegenüber ihrer Anfallshäufigkeit in der Baseline-Phase vor der Perampanel-Behandlung). Diese Daten stimmten überein mit denen für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit und zeigten, dass die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Allgemeinen über den Zeitraum von etwa Woche 26 bis zum Ende von Jahr 2 stabil war. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Auswertung aller Krampfanfälle und Absenzen vs. myoklonische Anfälle unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs gewonnen.

Umstellung auf eine Perampanel-Monotherapie

In einer retrospektiven Studie zur klinischen Praxis wurden 51 Patienten mit Epilepsie, die Perampanel als Zusatztherapie erhielten, auf eine Perampanel-Monotherapie umgestellt. Die Mehrheit dieser Patienten hatte eine Vorgeschichte mit fokalen Anfällen. Von diesen Patienten kehrten 14 (27 %) in den Folgemonaten wieder zur Zusatztherapie zurück. 34 Patienten wurden für mindestens 6 Monate nachbeobachtet und 24 dieser Patienten (71 %) behielten die Perampanel-Monotherapie für mindestens 6 Monate bei. 10 Patienten wurden für mindestens 18 Monate nachbeobachtet und 3 dieser Patienten (30 %) behielten die Perampanel-Monotherapie für mindestens 18 Monate bei.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fycompa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei therapieresistenten Epilepsien (lokalisationsbezogene und altersbezogene epileptische Syndrome) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Jugendlichen).

Die drei zulassungsrelevanten doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien schlossen 143 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.

Studie 332 schloss 22 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.

Eine 19-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit offener Verlängerungsphase (Studie 235) beurteilte die kurzfristigen Wirkungen von Fycompa auf die Kognition (Zieldosis: 8 bis 12 mg einmal täglich) während der Anwendung als Zusatztherapie bei 133 (Fycompa n=85, Placebo n=48) jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit nicht ausreichend kontrollierten fokalen Anfällen. Die kognitive Funktion wurde mithilfe des Global Cognition t-Scores des Cognitive Drug Research (CDR) System bewertet. Es handelt sich dabei um einen aus 5 Domänen zusammengesetzten Score, der Folgendes testet: Power of Attention (Aufmerksamkeitsleistung), Continuity of Attention (Aufmerksamkeitsdauer), Quality of Episodic Secondary Memory (Qualität des episodischen Sekundärspeichers), Quality of Working Memory (Qualität des Arbeitsgedächtnisses) und Speed of Memory (Gedächtnisgeschwindigkeit). Die mittlere Veränderung (SD) des CDR System Global Cognition t-Scores gegenüber dem Ausgangswert bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (19 Wochen) betrug 1,1 (7,14) in der Placebo-Gruppe und (minus) -1,0 (8,86) in der Perampanel-Gruppe, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den LS-Mittelwert (95% KI) = (minus) -2,2 (-5,2; 0,8) betrug. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,145$). Die Global Cognition t-Scores des CDR System für Placebo und Perampanel betragen 41,2 (10,7) bzw. 40,8 (13,0) bei der Ausgangswertenerhebung. Bei Patienten, die Perampanel in der offenen Verlängerungsphase erhielten ($n = 112$), betrug die mittlere Veränderung (SD) des Global Cognition t-

Scores des CDR System gegenüber dem Ausgangswert bis zum Ende der offenen Behandlung (52 Wochen) (minus) -1,0 (9,91). Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant ($p = 0,96$). Nach bis zu 52 Wochen Behandlung mit Perampanel ($n = 114$) war keine Wirkung auf das Knochenwachstum zu beobachten. Nach bis zu 104 Wochen Behandlung zeigten sich keine Wirkungen auf Körpergewicht, Körpergröße und sexuelle Entwicklung ($n = 114$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Perampanel wurde bei gesunden erwachsenen Probanden (zwischen 18 und 79 Jahren), Erwachsenen und Jugendlichen mit fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen, Erwachsenen mit Morbus Parkinson, Erwachsenen mit diabetischer Neuropathie, Erwachsenen mit multipler Sklerose und Personen mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht.

Resorption

Perampanel wird nach oraler Gabe ohne Anhaltspunkte für einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus zügig resorbiert.

Perampanel Suspension zum Einnehmen und Perampanel Filmtabletten haben sich unter Nahrungskarenz auf mg/mg-Basis als bioäquivalent erwiesen. Wenn eine 12-mg-Einzeldosis beider Formulierungen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde, erreichte Perampanel Suspension zum Einnehmen die gleiche AUC_{0-inf} und eine etwa 23 % geringere C_{max} . Die maximalen Plasmaspiegel (T_{max}) verzögerten sich um etwa 2 Stunden im Vergleich zu den Filmtabletten. Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte jedoch, dass unter simulierten Steady-State-Expositionsbedingungen die C_{max} und $AUC_{(0-24h)}$ der Perampanel Suspension zum Einnehmen bioäquivalent zur Tablettenformulierung waren, sowohl unter Nahrungskarenz als auch nach Nahrungsaufnahme.

Bei Gabe zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit waren die C_{max} und AUC_{0-inf} einer 12-mg-Einzeldosis der Perampanel Suspension zum Einnehmen etwa 22 % bzw. 13 % niedriger im Vergleich zur Nahrungskarenz.

Verteilung

Daten aus *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Perampanel zu etwa 95 % an Plasmaproteine gebunden vorliegt.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Perampanel kein Substrat oder signifikanter Inhibitor der organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3, der organischen Anionen-Transporter (OAT) 1, 2, 3 und 4, der organischen Kationen-Transporter (OCT) 1, 2 und 3 und der Efflux-Transporter P-Glycoprotein und Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP) ist.

Biotransformation

Perampanel wird durch primäre Oxidation und sequenzielle Glukuronidierung umfangreich metabolisiert. Nach den Ergebnissen von klinischen Studien an gesunden Probanden, denen radioaktiv markiertes Perampanel gegeben wurde, und nach den Ergebnissen von *In-vitro*-Untersuchungen unter Verwendung von rekombinanten humanen CYPs und Lebermikrosomen vom Menschen wird die Metabolisierung von Perampanel in erster Linie durch CYP3A vermittelt.

Nach Gabe von radioaktiv markiertem Perampanel wurden im Plasma lediglich Spuren von Perampanel-Metaboliten gemessen.

Elimination

Nach Gabe einer Dosis von radioaktiv markiertem Perampanel an 8 gesunde Erwachsene oder ältere Probanden wurden rund 30 % der wiedergefundenen Radioaktivität im Urin und 70 % in den Fäzes gefunden. Im Urin und in den Fäzes nachgewiesene Radioaktivität bestand primär aus einer Mischung oxidativer und konjugierter Metaboliten. In einer populationspharmakokinetischen Analyse gepoolter Daten aus 19 Phase-1-Studien betrug die durchschnittliche $t_{1/2}$ von Perampanel 105 Stunden. Bei Gabe in Kombination mit dem starken CYP3A-Induktor Carbamazepin lag die durchschnittliche $t_{1/2}$ bei 25 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden stiegen die Plasmakonzentrationen von Perampanel im Bereich von 2 bis 12 mg direkt proportional zu den angewendeten Dosen an. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in Dosierungen von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in Dosierungen von bis zu 8 mg/Tag erhielten, fand sich ein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen von Perampanel.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Perampanel nach Einmalgabe von 1 mg wurde bei 12 Personen mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A bzw. B) untersucht und mit derjenigen von 12 nach entsprechenden demographischen Kriterien ausgewählten gesunden Probanden verglichen. Die mittlere scheinbare Clearance von ungebundenem Perampanel betrug bei Personen mit leicht eingeschränkter Leberfunktion 188 ml/min vs. 338 ml/min bei den entsprechenden Kontrollen und bei Personen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion 120 ml/min vs. 392 ml/min bei den entsprechenden Kontrollen. Die $t_{1/2}$ war bei Personen mit leicht (306 h vs. 125 h) und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (295 h vs. 139 h) im Vergleich zu den entsprechenden gesunden Probanden länger.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Perampanel wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht formell untersucht. Perampanel wird fast ausschließlich durch Biotransformation mit anschließender rascher Ausscheidung der Metaboliten eliminiert; im Plasma sind Perampanel-Metaboliten lediglich in Spuren nachweisbar. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen und einer Kreatinin-Clearance zwischen 39 und 160 ml/min, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, wurde die Perampanel-Clearance von der Kreatinin-Clearance nicht beeinflusst. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in einer placebokontrollierten klinischen Studie mit Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/kg behandelt wurden, wurde die Perampanel-Clearance nicht von der Baseline-Kreatinin-Clearance beeinflusst.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/Tag erhielten, war die Perampanel-Clearance bei Frauen (0,54 l/h) um 18 % geringer als bei Männern (0,66 l/h).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen (Alter 12 bis 74 Jahre), und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Alter 12 bis

58 Jahre), die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 oder 12 mg/Tag erhielten, wurde kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Perampanel-Clearance gefunden. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten wird daher nicht als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

In einer populationspharmakokinetischen Analyse jugendlicher Patienten, die aus den klinischen Studien der Phase 2 und 3 gepoolt wurden, fanden sich zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv keine nennenswerten Unterschiede.

Arzneimittel-Interaktionsstudien

Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen in vitro

Hemmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme

In humanen Lebermikrosomen hatte Perampanel (30 µmol/l) bei den wichtigsten hepatischen CYP- und UGT-Enzymen eine schwache Hemmwirkung auf CYP2C8 und UGT1A9.

Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme

Im Vergleich zu positiven Kontrollen (einschließlich Phenobarbital, Rifampicin) wurde für Perampanel in kultivierten humanen Hepatozyten bei den wichtigsten hepatischen CYP- und UGT-Enzymen eine schwache Induktion von CYP2B6 (30 µmol/l) und CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, aber bei Tieren nach Expositionen, die mit klinischen Expositionen vergleichbar sind, beobachtet und sind für die klinische Anwendung möglicherweise relevant:

In der Fertilitätsstudie bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren unter der höchsten tolerierten Dosis (30 mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor.

Die Ausscheidung in die Muttermilch wurde bei Ratten 10 Tage post partum gemessen. Spitzenkonzentrationen wurden nach einer Stunde gemessen und betragen das 3,65-fache der Plasmakonzentrationen.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität bei Ratten wurden bei maternaltoxischen Dosen nicht der Norm entsprechende Umstände beim Gebären und Säugen beobachtet, und die Anzahl von Totgeburten bei den Nachkommen war erhöht. Die Entwicklung der Nachkommen im Hinblick auf Verhalten und Fortpflanzung war nicht beeinträchtigt, jedoch wiesen einige Parameter der körperlichen Entwicklung eine gewisse Verzögerung auf, welche wahrscheinlich eine Folge der auf die Pharmakologie von Perampanel zurückzuführenden ZNS-Wirkungen ist. Die Plazentagängigkeit war relativ gering; höchstens 0,09 % der verabreichten Dosis wurden im Fötus gefunden.

Die präklinischen Daten zeigen, dass Perampanel nicht genotoxisch war und kein kanzerogenes Potenzial aufwies. Die Verabreichung der höchsten tolerierten Dosen führte bei Ratten und Affen zu pharmakologisch bedingten klinischen ZNS-Zeichen und einer Verminderung des terminalen Körpergewichts. Klinisch-pathologisch oder histopathologisch fanden sich keine direkt auf Perampanel zurückzuführenden Veränderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (Ph.Eur.) (E420)

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Carmellose-Natrium (E466)

Poloxamer 188

Simeticon-Emulsion 30 % (enthält gereinigtes Wasser, Dimeticon, Polysorbat 65, Methylcellulose, Kiesegel, Macrogolstearat, Sorbinsäure, Benzoesäure und Schwefelsäure)

Citronensäure (E330)

Natriumbenzoat (E211)

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: 90 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyethylenterephthalat (PET)-Flasche mit einem kindergesicherten Polypropylen (PP)-Verschluss. Jede Flasche enthält 340 ml Suspension in einem Umkarton.

Jeder Karton enthält eine Flasche, zwei 20 ml skalierte Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einen LDPE-Flaschenadapter (Adapter zum Eindrücken). Die Applikationsspritzen sind in 0,5 ml-Schritte unterteilt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai Europe Limited

European Knowledge Centre

Mosquito Way, Hatfield

Hertfordshire

AL10 9SN

Vereinigtes Königreich

Tel.: +44 (0)208 600 1400

Fax: +44 (0)208 600 1401

E-Mail: EUmedinfo@eisai.net

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/776/024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton mit 7, 28 und 98 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 2 mg Filmtabletten
Perampanel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 2 mg Perampanel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fycompa 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung (PVC/Aluminium-Blisterpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 2 mg Tabletten
Perampanel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eisai

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkartons mit 7, 28, 84 und 98 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 4 mg Filmtabletten
Perampanel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 4 mg Perampanel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fycompa 4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung (PVC/Aluminium-Blisterpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 4 mg Tabletten
Perampanel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eisai

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkartons mit 7, 28, 84 und 98 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 6 mg Filmtabletten
Perampanel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 6 mg Perampanel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fycompa 6 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung (PVC/Aluminium-Blisterpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 6 mg Tabletten
Perampanel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eisai

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkartons mit 7, 28, 84 und 98 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 8 mg Filmtabletten
Perampanel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 8 mg Perampanel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fycompa 8 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung (PVC/Aluminium-Blisterpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 8 mg Tabletten
Perampanel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eisai

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkartons mit 7, 28, 84 und 98 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 10 mg Filmtabletten
Perampanel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 10 mg Perampanel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fycompa 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung (PVC/Aluminium-Blisterpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 10 mg Tabletten
Perampanel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eisai

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkartons mit 7, 28, 84 und 98 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 12 mg Filmtabletten
Perampanel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 12 mg Perampanel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fycompa 12 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung (PVC/Aluminium-Blisterpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 12 mg Tabletten
Perampanel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eisai

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fycompa 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Perampanel

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 0,5 mg Perampanel.
1 Flasche (340 ml) enthält 170 mg Perampanel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen 340 ml
1 Flasche
2 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen
1 Flaschenadapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch mindestens 5 Sekunden schütteln.

Zum Einnehmen.

Anbruchsdatum:

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch: Innerhalb von 90 Tagen aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/776/024

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fycompa 0,5 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg und 12 mg Filmtabletten Perampanel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fycompa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Fycompa beachten?
3. Wie ist Fycompa einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fycompa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fycompa und wofür wird es angewendet?

Fycompa enthält den Wirkstoff Perampanel. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antiepileptika bezeichnet werden. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt, bei welcher es wiederholt zu Krampfanfällen kommt. Sie haben Fycompa von Ihrem Arzt erhalten, um die Anzahl der bei Ihnen auftretenden Anfälle zu reduzieren.

Fycompa wird zusammen mit anderen Antiepileptika zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie bei Personen ab 12 Jahren angewendet.

- Es wird angewendet zur Behandlung von Anfällen, die einen Teil Ihres Gehirns betreffen (sogenannte „partielle Anfälle“).
- Auf einen partiellen Anfall kann ein Anfall, der das gesamte Gehirn betrifft, folgen (dies wird als „sekundäre Generalisierung“ bezeichnet); dies ist aber keineswegs immer der Fall.
- Es wird ferner zur Behandlung einer bestimmten Art von Anfällen angewendet, die von Anfang an das gesamte Gehirn betreffen (so genannte „generalisierte“ Anfälle) und Krampfanfälle oder Blickstarre auslösen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Fycompa beachten?

Fycompa DARF NICHT EINGENOMMEN WERDEN,

- wenn bei Ihnen nach der Einnahme von Perampanel in der Vergangenheit ein schwerer Hautausschlag, ein Schälen der Haut, Blasenbildung und/oder offene Stellen im Mund aufgetreten sind.
- wenn Sie allergisch gegen Perampanel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Fycompa einnehmen, wenn Sie Leberprobleme oder mäßige oder schwere Nierenprobleme haben.

Sie sollten Fycompa nicht einnehmen, wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme oder mäßige oder schwerwiegende Nierenprobleme haben.

Bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollten Sie Ihren Arzt davon unterrichten, wenn bei Ihnen eine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit vorliegt bzw. früher einmal vorgelegen hat.

- Fycompa kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung.
 - Fycompa kann die Wahrscheinlichkeit zu stürzen erhöhen, insbesondere wenn Sie älter sind; dies kann aber auch auf Ihre Erkrankung zurückzuführen sein.
 - Fycompa kann Sie aggressiv, wütend oder gewalttätig machen. Außerdem kann es ungewöhnliche oder extreme Verhaltensänderungen oder Stimmungsschwankungen auslösen.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Schwere Hautreaktionen einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei der Anwendung von Perampanel berichtet.

- DRESS äußert sich in der Regel durch grippeartige Symptome und Ausschlag bei hoher Körpertemperatur, durch erhöhte Leberenzymwerte in Bluttests und einen Anstieg eines Typs weißer Blutzellen (Eosinophilie) sowie vergrößerte Lymphknoten.

Wenn es bei Ihnen nach der Einnahme von Fycompa zu einem der oben genannten Ereignisse kommt (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Kinder

Fycompa wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind noch nicht bekannt.

Einnahme von Fycompa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel. Bei Einnahme von Fycompa mit bestimmten anderen Arzneimitteln kann es zu Nebenwirkungen oder zu einer Beeinflussung ihrer Wirkung kommen. Beginnen oder beenden Sie die Anwendung anderer Arzneimittel nicht, ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker zu halten.

- Andere Antiepileptika wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin, die zur Behandlung von Anfällen eingesetzt werden, können Fycompa beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.
- Felbamat (Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie) kann Fycompa ebenfalls beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.
- Midazolam (Arzneimittel, das angewendet wird, um länger anhaltende, akute (plötzlich auftretende) Krampfanfälle zu beenden, sowie zur Beruhigung und als Schlafmittel) kann von Fycompa beeinflusst werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Midazolam einnehmen, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.
- Bestimmte andere Arzneimittel wie Rifampicin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen), Hypericum (Johanniskraut) (Arzneimittel zur Behandlung leichter Angststörungen) und Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen) können Fycompa beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.

- Orale Verhütungsmittel (auch „hormonelle Verhütungsmittel“ genannt)
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel (die „Pille“) einnehmen. Fycompa kann die Wirksamkeit bestimmter hormoneller Verhütungsmittel wie Levonorgestrel abschwächen. Sie sollten während der Einnahme von Fycompa andere sichere und wirksame Verhütungsmethoden (wie Kondome oder die Spirale) anwenden. Sie sollten dies auch über einen Monat nach Beendigung der Behandlung hinaus fortsetzen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethoden für Sie am besten geeignet sind.

Einnahme von Fycompa zusammen mit Alkohol

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Beim Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Arzneimitteln gegen Epilepsie, einschließlich Fycompa, ist Vorsicht geboten.

- Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Fycompa kann Ihr Reaktionsvermögen herabsetzen und Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen.
- Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Fycompa kann außerdem Gefühle von Wut, Verwirrtheit oder Niedergeschlagenheit verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

- Fycompa wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
- Sie müssen während der Behandlung mit Fycompa eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um den Eintritt einer Schwangerschaft zu verhindern. Sie sollten dies auch über einen Monat nach Beendigung der Behandlung hinaus fortsetzen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel (die „Pille“) einnehmen. Fycompa kann die Wirksamkeit bestimmter hormoneller Verhütungsmittel wie Levonorgestrel abschwächen. Sie sollten während der Einnahme von Fycompa andere sichere und wirksame Verhütungsmethoden (wie Kondome oder die Spirale) anwenden. Sie sollten dies auch über einen Monat nach Beendigung der Behandlung hinaus fortsetzen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethoden für Sie am besten geeignet sind.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Fycompa in die Muttermilch übergehen können.

Der Arzt wird den Nutzen und die Risiken, die bei der Einnahme von Fycompa während der Stillzeit für Ihr Baby bestehen, gegeneinander abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie wissen, wie sich Fycompa bei Ihnen auswirkt.

Sie müssen mit Ihrem Arzt über die Auswirkungen Ihrer Epilepsie auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sprechen.

- Fycompa kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.
- Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Fycompa kann diese Wirkungen noch verstärken.

Fycompa enthält Lactose

Fycompa enthält Lactose (ein bestimmter Zucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Fycompa einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Die übliche Anfangsdosis beträgt 2 mg einmal täglich vor dem Zubettgehen.

- Je nach Ihrem Ansprechen kann diese Dosis von Ihrem Arzt gegebenenfalls schrittweise um jeweils 2 mg auf eine Erhaltungsdosis zwischen 4 mg und 12 mg erhöht werden.
- Wenn Sie leichte oder mäßige Leberprobleme haben, sollte Ihre Dosis 8 mg täglich nicht überschreiten, und vor jeder Dosissteigerung sollten mindestens zwei Wochen vergangen sein.
- Nehmen Sie nicht mehr Fycompa ein, als Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Es kann einige Wochen dauern, bis die für Sie richtige Dosis von Fycompa ermittelt wurde.

Wie ist Fycompa einzunehmen?

Nehmen Sie die Tablette ganz mit einem Glas Wasser ein. Fycompa kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette darf weder zerkaut, noch zerstoßen noch geteilt werden. Die Tabletten können nicht genau geteilt werden, da keine Bruchkerbe vorhanden ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Fycompa eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Fycompa eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Bei Ihnen kann es zu Verwirrtheit, Erregtheit und aggressivem Verhalten kommen.

Wenn Sie die Einnahme von Fycompa vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, warten Sie bis zu Ihrer nächsten Dosis und setzen Sie die Behandlung dann wie gewohnt fort.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie Fycompa weniger als 7 Tage lang nicht mehr eingenommen haben, setzen Sie Ihre tägliche Tabletteneinnahme wie ursprünglich von Ihrem Arzt angewiesen fort.
- Wenn Sie Fycompa mehr als 7 Tage lang nicht mehr eingenommen haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Fycompa abbrechen

Nehmen Sie Fycompa so lange ein, wie dies von Ihrem Arzt empfohlen wird. Setzen Sie das Arzneimittel nur ab, wenn Sie Ihr Arzt entsprechend anweist. Ihr Arzt kann Ihre Dosis ausschleichend reduzieren, um zu vermeiden, dass Ihre Anfälle erneut auftreten oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- Schwindelgefühl
- Müdigkeitsgefühl (Schläfrigkeit oder Somnolenz).

Häufig (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:

- erhöhter oder verminderter Appetit, Gewichtszunahme
- Aggressivität, Wutgefühle, Reizbarkeit, Angst oder Verwirrtheit
- Gehschwierigkeiten oder andere Gleichgewichtsprobleme (Ataxie, Gehstörungen, Gleichgewichtsstörungen)
- langsame Sprache (Dysarthrie)

- verschwommenes Sehen oder Doppelbilder (Diplopie)
- Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit
- Rückenschmerzen
- starkes Müdigkeitsgefühl (Abgeschlagenheit)
- Stürze

Gelegentlich (kann mehr als 1 von 1000 Behandelten betreffen) sind:

- Gedanken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen (Suizidgedanken), Versuch sich das Leben zu nehmen (Suizidversuch)

Nicht bekannt (Häufigkeit der Nebenwirkung auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- weit ausgebreiteter Ausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom bezeichnet).

Nehmen Sie Perampanel nicht mehr ein, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, und kontaktieren Sie Ihren Arzt oder nehmen Sie sofort medizinische Hilfe in Anspruch.
Siehe auch Abschnitt 2.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fycompa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fycompa enthält

Der Wirkstoff ist Perampanel. Eine Filmtablette enthält 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg oder 12 mg Perampanel.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern (2 mg und 4 mg Filmtabletten):

Lactose-Monohydrat, Hyprolose (5.0 - 16.0 % Hydroxypropoxy-Gruppen), Povidon K-29/32, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenkern (6 mg, 8 mg, 10 mg und 12 mg Filmtabletten)
Lactose-Monohydrat, Hypromellose (5.0 - 16.0 % Hydroxypropoxy-Gruppen), Povidon K-29/32, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg und 12 mg Tabletten)
Hypromellose 2910, Talkum, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Farbstoffe*

*Die Farbstoffe sind:

2 mg Tablette: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

4 mg Tablette: Eisen(III)-oxid (E 172)

6 mg Tablette: Eisen(III)-oxid (E 172)

8 mg Tablette: Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172)

10 mg Tablette: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

12 mg Tablette: Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Wie Fycompa aussieht und Inhalt der Packung

Alle Dosisstärken von Fycompa sind runde, bikonvexe Filmtabletten.

2 mg: orangefarben, mit der Prägung E275 auf der einen Seite und der Prägung 2 auf der anderen Seite

4 mg: rot, mit der Prägung E277 auf der einen Seite und der Prägung 4 auf der anderen Seite

6 mg: pinkfarben, mit der Prägung E294 auf der einen Seite und der Prägung 6 auf der anderen Seite

8 mg: violett, mit der Prägung E295 auf der einen Seite und der Prägung 8 auf der anderen Seite

10 mg: grün, mit der Prägung E296 auf der einen Seite und der Prägung 10 auf der anderen Seite

12 mg: blau, mit der Prägung E297 auf der einen Seite und der Prägung 12 auf der anderen Seite

Fycompa steht in folgenden Packungsgrößen zur Verfügung:

2 mg-Tablette – Packungen mit 7, 28, und 98 Filmtabletten

4 mg-, 6 mg-, 8 mg-, 10 mg-, 12 mg-Tabletten – Packungen mit 7, 28, 84 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Vereinigtes Königreich

E-Mail: EUmedinfo@eisai.net

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fycompa 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen Perampanel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fycompa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Fycompa beachten?
3. Wie ist Fycompa einzunehmen
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fycompa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fycompa und wofür wird es angewendet?

Fycompa enthält den Wirkstoff Perampanel. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antiepileptika bezeichnet werden. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt, bei welcher es wiederholt zu Krampfanfällen kommt. Sie haben Fycompa von Ihrem Arzt erhalten, um die Anzahl der bei Ihnen auftretenden Anfälle zu reduzieren.

Fycompa wird zusammen mit anderen Antiepileptika zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie bei Personen ab 12 Jahren angewendet.

- Es wird angewendet zur Behandlung von Anfällen, die einen Teil Ihres Gehirns betreffen (sogenannte „partielle Anfälle“).
- Auf einen partiellen Anfall kann ein Anfall, der das gesamte Gehirn betrifft, folgen (dies wird als „sekundäre Generalisierung“ bezeichnet); dies ist aber keineswegs immer der Fall.
- Es wird ferner zur Behandlung einer bestimmten Art von Anfällen angewendet, die von Anfang an das gesamte Gehirn betreffen (so genannte „generalisierte“ Anfälle) und Krampfanfälle oder Blickstarre auslösen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Fycompa beachten?

Fycompa DARF NICHT EINGENOMMEN WERDEN,

- wenn bei Ihnen nach der Einnahme von Perampanel in der Vergangenheit ein schwerer Hautausschlag, ein Schälen der Haut, Blasenbildung und/oder offene Stellen im Mund aufgetreten sind.
- wenn Sie allergisch gegen Perampanel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Fycompa einnehmen, wenn Sie Leberprobleme oder mäßige oder schwere Nierenprobleme haben.

Sie sollten Fycompa nicht einnehmen, wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme oder mäßige oder schwerwiegende Nierenprobleme haben.

Bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollten Sie Ihren Arzt davon unterrichten, wenn bei Ihnen eine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit vorliegt bzw. früher einmal vorgelegen hat.

- Fycompa kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung.
 - Fycompa kann die Wahrscheinlichkeit zu stürzen erhöhen, insbesondere wenn Sie älter sind; dies kann aber auch auf Ihre Erkrankung zurückzuführen sein.
 - Fycompa kann Sie aggressiv, wütend oder gewalttätig machen. Außerdem kann es ungewöhnliche oder extreme Verhaltensänderungen oder Stimmungsschwankungen auslösen.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Schwere Hautreaktionen einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei der Anwendung von Perampanel berichtet.

- DRESS äußert sich in der Regel, aber nicht ausschließlich, durch grippeartige Symptome und Ausschlag bei hoher Körpertemperatur, durch erhöhte Leberenzymwerte in Bluttests und einen Anstieg eines Typs weißer Blutzellen (Eosinophilie) sowie vergrößerte Lymphknoten.

Wenn es bei Ihnen nach der Einnahme von Fycompa zu einem der oben genannten Ereignisse kommt (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Kinder

Fycompa wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind noch nicht bekannt.

Einnahme von Fycompa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel. Bei Einnahme von Fycompa mit bestimmten anderen Arzneimitteln kann es zu Nebenwirkungen oder zu einer Beeinflussung ihrer Wirkung kommen. Beginnen oder beenden Sie die Anwendung anderer Arzneimittel nicht, ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker zu halten.

- Andere Antiepileptika wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin, die zur Behandlung von Anfällen eingesetzt werden, können Fycompa beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.
- Felbamat (Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie) kann Fycompa ebenfalls beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.
- Midazolam (Arzneimittel, das angewendet wird, um länger anhaltende, akute (plötzlich auftretende) Krampfanfälle zu beenden, sowie zur Beruhigung und als Schlafmittel) kann von Fycompa beeinflusst werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Midazolam einnehmen, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.
- Bestimmte andere Arzneimittel wie Rifampicin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen), Hypericum (Johanniskraut) (Arzneimittel zur Behandlung leichter Angststörungen) und Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen) können Fycompa beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, da Ihre Dosis eventuell angepasst werden muss.

- Orale Verhütungsmittel (auch „hormonelle Verhütungsmittel“ genannt)
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel (die „Pille“) einnehmen. Fycompa kann die Wirksamkeit bestimmter hormoneller Verhütungsmittel wie Levonorgestrel abschwächen. Sie sollten während der Einnahme von Fycompa andere sichere und wirksame Verhütungsmethoden (wie Kondome oder die Spirale) anwenden. Sie sollten dies auch über einen Monat nach Beendigung der Behandlung hinaus fortsetzen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethoden für Sie am besten geeignet sind.

Einnahme von Fycompa zusammen mit Alkohol

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Beim Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Arzneimitteln gegen Epilepsie, einschließlich Fycompa, ist Vorsicht geboten.

- Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Fycompa kann Ihr Reaktionsvermögen herabsetzen und Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen.
- Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Fycompa kann außerdem Gefühle von Wut, Verwirrtheit oder Niedergeschlagenheit verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

- Fycompa wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
- Sie müssen während der Behandlung mit Fycompa eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um den Eintritt einer Schwangerschaft zu verhindern. Sie sollten dies auch über einen Monat nach Beendigung der Behandlung hinaus fortsetzen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel (die „Pille“) einnehmen. Fycompa kann die Wirksamkeit bestimmter hormoneller Verhütungsmittel wie Levonorgestrel abschwächen. Sie sollten während der Einnahme von Fycompa andere sichere und wirksame Verhütungsmethoden (wie Kondome oder die Spirale) anwenden. Sie sollten dies auch über einen Monat nach Beendigung der Behandlung hinaus fortsetzen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethoden für Sie am besten geeignet sind.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Fycompa in die Muttermilch übergehen können.

Der Arzt wird den Nutzen und die Risiken, die bei der Einnahme von Fycompa während der Stillzeit für Ihr Baby bestehen, gegeneinander abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie wissen, wie sich Fycompa bei Ihnen auswirkt.

Sie müssen mit Ihrem Arzt über die Auswirkungen Ihrer Epilepsie auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sprechen.

- Fycompa kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.
- Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Fycompa kann diese Wirkungen noch verstärken.

Fycompa enthält Sorbitol

Bitte nehmen Sie Fycompa daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Die Einnahme von Fycompa mit anderen Antiepileptika, die Sorbitol enthalten, kann deren Wirkung beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Antiepileptika einnehmen, die Sorbitol enthalten.

3. Wie ist Fycompa einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Die übliche Anfangsdosis beträgt 2 mg (4 ml) einmal täglich vor dem Zubettgehen.

- Je nach Ihrem Ansprechen kann diese Dosis von Ihrem Arzt gegebenenfalls schrittweise um jeweils 2 mg (4 ml) auf eine Erhaltungsdosis zwischen 4 mg (8 ml) und 12 mg (24 ml) erhöht werden.
- Wenn Sie leichte oder mäßige Leberprobleme haben, sollte Ihre Dosis 8 mg täglich nicht überschreiten, und vor jeder Dosissteigerung sollten mindestens zwei Wochen vergangen sein.
- Nehmen Sie nicht mehr Fycompa ein, als Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Es kann einige Wochen dauern, bis die für Sie richtige Dosis von Fycompa ermittelt wurde.

Wie ist Fycompa einzunehmen?

Fycompa ist zum Einnehmen. Sie können Fycompa unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen, aber Sie sollten es immer auf die gleiche Art einnehmen. Wenn Sie z.B. beschließen, Fycompa mit einer Mahlzeit einzunehmen, sollten Sie es immer auf diese Art einnehmen.

Zum Abmessen Ihrer Dosis verwenden Sie bitte die mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Flaschenadapter.

Nachfolgend finden Sie die Anleitung zur Verwendung von Applikationsspritze und Adapter:



1. Vor Gebrauch mindestens 5 Sekunden schütteln.
2. Zum Öffnen der Flasche die Verschlusskappe herunterdrücken und aufdrehen.
3. Flaschenadapter in den Flaschenhals einsetzen, sodass er dicht abschließt.
4. Spritzenkolben ganz hinunterdrücken.
5. Applikationsspritze so weit wie möglich in die Adapteröffnung einführen.
6. Flasche umdrehen und die vorgeschriebene Menge Fycompa aus der Flasche in die Applikationsspritze aufziehen.
7. Flasche wieder umdrehen und die Applikationsspritze abnehmen.
8. Flaschenadapter in der Flasche lassen und die Verschlusskappe wieder aufsetzen. Die Applikationsspritze unter sauberem Wasser abspülen und gut abtrocknen.

Wenn Sie eine größere Menge von Fycompa eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Fycompa eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Bei Ihnen kann es zu Verwirrtheit, Erregtheit und aggressivem Verhalten kommen.

Wenn Sie die Einnahme von Fycompa vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme von Fycompa vergessen haben, warten Sie bis zu Ihrer nächsten Dosis und setzen Sie die Behandlung dann wie gewohnt fort.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie Fycompa weniger als 7 Tage lang nicht mehr eingenommen haben, setzen Sie Ihre tägliche Einnahme wie ursprünglich von Ihrem Arzt angewiesen fort.
- Wenn Sie Fycompa mehr als 7 Tage lang nicht mehr eingenommen haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Fycompa abbrechen

Nehmen Sie Fycompa so lange ein, wie dies von Ihrem Arzt empfohlen wird. Setzen Sie das Arzneimittel nur ab, wenn Sie Ihr Arzt entsprechend anweist. Ihr Arzt kann Ihre Dosis ausschleichend reduzieren, um zu vermeiden, dass Ihre Anfälle erneut auftreten oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- Schwindelgefühl
- Müdigkeitsgefühl (Schläfrigkeit oder Somnolenz).

Häufig (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:

- erhöhter oder verminderter Appetit, Gewichtszunahme
- Aggressivität, Wutgefühle, Reizbarkeit, Angst oder Verwirrtheit
- Gehschwierigkeiten oder andere Gleichgewichtsprobleme (Ataxie, Gehstörungen, Gleichgewichtsstörungen)
- langsame Sprache (Dysarthrie)
- verschwommenes Sehen oder Doppelbilder (Diplopie)
- Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit
- Rückenschmerzen
- starkes Müdigkeitsgefühl (Abgeschlagenheit)
- Stürze.

Gelegentlich (kann mehr als 1 von 1000 Behandelten betreffen) sind:

- Gedanken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen (Suizidgedanken), Versuch sich das Leben zu nehmen (Suizidversuch)

Nicht bekannt (Häufigkeit der Nebenwirkung auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- weit ausgebreiteter Ausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom bezeichnet).

Nehmen Sie Perampanel nicht mehr ein, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, und kontaktieren Sie Ihren Arzt oder nehmen Sie sofort medizinische Hilfe in Anspruch.

Siehe auch Abschnitt 2.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fycompa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Falls die Suspension in der Flasche mehr als 90 Tage nach Anbruch nicht aufgebraucht ist, dürfen Sie die Suspension nicht mehr verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fycompa enthält

- Der Wirkstoff ist Perampanel. Jeder Milliliter enthält 0,5 mg Perampanel.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (Ph.Eur.) (E420), mikrokristalline Cellulose (E460), Carmellose-Natrium (E466) Poloxamer 188, Simeticon-Emulsion 30 % (enthält gereinigtes Wasser, Dimeticon, Polysorbat 65, Methylcellulose, Kieselgel, Macrogolstearat, Sorbinsäure, Benzoesäure und Schwefelsäure), Citronensäure (E330), Natriumbenzoat (E211) und gereinigtes Wasser.

Wie Fycompa aussieht und Inhalt der Packung

Fycompa 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen ist eine weiße bis fast weiße Suspension. Sie ist in Flaschen zu 340 ml abgefüllt und wird mit zwei skalierten Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen sowie einem LDPE-Flaschenadapter (Adapter zum Eindrücken) geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Vereinigtes Königreich
E-Mail: EUmedinfo@eisai.net

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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 organizačni složka
Tel.: + 420 242 485 839

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anhang IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Perampanel zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) in Zusammenhang mit der Einnahme von Perampanel wurde erstmals 2014 in einem PSUR berichtet. Dieser Fall betraf ein 13 Jahre altes Mädchen, das nach Steigerung der Perampanel-Dosis von 4 auf 8 mg DRESS aufwies, akute Atemnot entwickelte und mechanische Beatmung sowie Vasopressoren, Methylprednisolon und intravenöses Immunglobulin benötigte. Der Zustand der Patientin besserte sich, nachdem alle Antiepileptika abgesetzt wurden. Eine Hautbiopsie bestätigte DRESS. Da es sich hierbei um den Indexfall handelte, wurde DRESS in allen nachfolgenden PSURs engmaschig beobachtet. Im zweiten Fall von DRESS, der innerhalb dieses PSUR-Zeitraums für ein 10 Jahre altes Kind berichtet wurde, gibt es verschiedene mögliche Störfaktoren, aber ein Zusammenhang mit der Perampanel-Exposition kann besonders aufgrund der ZWEI positiven Reprovokationen nicht ausgeschlossen werden. Es liegen jetzt zwei Fälle von DRESS vor und die Klasse der Antiepileptika wurde bereits mit schweren Hautreaktionen in Zusammenhang gebracht. Unter Berücksichtigung aller Daten, die bezüglich des Zusammenhangs zwischen Perampanel und schweren Hautreaktionen verfügbar sind, ist davon auszugehen, dass genügend Daten vorhanden sind, um eine Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage zu rechtfertigen und auf das Risiko von DRESS hinzuweisen.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Perampanel der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Perampanel enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.