

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 2 mg tablett innehåller 78,5 mg laktos (som monohydrat).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 4 mg tablett innehåller 157,0 mg laktos (som monohydrat).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 6 mg tablett innehåller 151,0 mg laktos (som monohydrat).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 8 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 8 mg tablett innehåller 149,0 mg laktos (som monohydrat).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 10 mg tablett innehåller 147,0 mg laktos (som monohydrat).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 12 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 12 mg tablett innehåller 145,0 mg laktos (som monohydrat).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

#### Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

Orange, rund, bikonvex tablett, märkt med E275 på ena sidan och "2" på den andra.

#### Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund, bikonvex tablett, märkt med E277 på ena sidan och "4" på den andra.

#### Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

Rosa, rund, bikonvex tablett, märkt med E294 på ena sidan och "6" på den andra.

#### Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

Lila, rund, bikonvex tablett, märkt med E295 på ena sidan och "8" på den andra.

#### Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

Grön, rund, bikonvex tablett, märkt med E296 på ena sidan och "10" på den andra.

#### Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

Blå, rund, bikonvex tablett, märkt med E297 på ena sidan och "12" på den andra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna och ungdomar*

Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

##### *Partiella anfall*

Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.

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

som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

#### *Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall*

Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

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

#### *Utsättande*

Det rekommenderas att utsättande sker gradvis för att minimera risken för rebound-anfall. På grund av dess långa halveringstid och den efterföljande långsamma minskningen av plasmakoncentrationen kan perampanel emellertid sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

#### *En missad dos*

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

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

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

#### *Äldre (65 år och äldre)*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.

Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.

Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Själv mordstankar

Själv mordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för själv mordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.

Därför ska patienter övervakas avseende tecken på själv mordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på själv mordstankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats (frekvens okänd, se avsnitt 4.8) med koppling till behandling med perampanel.

När läkemedlet skrivs ut ska patienter informeras om tecken och symtom och noga övervakas beträffande hudreaktioner. Symtomen på DRESS innefattar normalt, men inte endast, feber, utslag associerade med annat organengagemang, lymfadenopati, onormala leverfunktionsvärden och eosinofili. Observera att tidiga tecken på överkänslighet, t.ex. feber eller lymfadenopati, kan förekomma även om inga utslag förekommer. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppkommer ska perampanel omedelbart sättas ut och en annan behandling ska övervägas (enligt vad som är lämpligt).

#### Centrala och perifera nervsystemet

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

#### P-piller

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

#### Fall

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

## Aggression

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

## Missbrukspotential

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

## Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika

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

## Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel

Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

## P-piller

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

## Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika

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

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

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som CYP450 3A-enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel. Omvänt kan utsättande av samtidig CYP450 3A-enzyminducerare förväntas öka plasmakoncentrationerna av perampanel och dosminskning kan krävas.

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

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

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

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

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

#### Effekt av perampanel på CYP3A-substrat

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

#### Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik

Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna och risken för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av dessa inducerare har inte uteslutits. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna.

## Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanel farmakokinetik

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

### *Levodopa*

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

## Alkohol

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

## Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor

Fycompa rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

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



#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:

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

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott ( $\geq 2$  % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

##### Användning efter marknadsföring

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats med koppling till behandling med perampanel (se avsnitt 4.4).

##### Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit Ökad aptit		
<b>Psykiska störningar</b>		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Själv mordstankar Själv mordsförsök	

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbnig Irritabilitet		
<b>Ögon</b>		Diplopi Dimsyn		
<b>Öron och balansorgan</b>		Vertigo		
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				Läkemedels biverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Ryggont		
<b>Allmänna symtom</b>		Gångstörning Trötthet		
<b>Undersökningar</b>		Viktökning		
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		Fall		

\* Se avsnitt 4.4

#### Pediatrik population

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

### 4.9 Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### *Psykomotorisk funktion*

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

#### *Kognitiv funktion*

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

I en kontrollerad placebostudie som utfördes på ungdomar observerades inga signifikanta kognitiva förändringar för perampanel i förhållande till placebo enligt bedömning med CDR-SGC-skalan (Cognitive Drug Research System Global Cognition Score). I den öppna förlängningsstudien observerades inga signifikanta förändringar enligt den globala CDR-skalan efter 52 veckors behandling med perampanel (se avsnitt 5.1 Pediatrisk population).

#### *Vakenhet och sinnesstämning*

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

### *Hjärtelektrofysiologi*

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Partiella anfall*

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

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

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

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

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0-1,0 % av de som fick placebo.

#### *Öppen förlängningsstudie*

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

#### *Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall*

Perampanel som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska

anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen perampanel eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (perampanel n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

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

#### *Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall*

Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.

Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

#### *Öppen förlängningsfas*

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

#### *Omställning till monoterapi*

I en retrospektiv studie av klinisk praxis övergick 51 patienter med epilepsi som fick perampanel som tilläggsbehandling till perampanel som monoterapi. Majoriteten av dessa patienter hade en anamnes på partiella anfall. Av dessa övergick 14 patienter (27 %) till tilläggsbehandling under de följande månaderna. Trettiofyra (34) patienter följdes upp under minst 6 månader och av dessa kvarstod 24 patienter (71 %) på perampanel som monoterapi i minst 6 månader. Tio (10) patienter följdes upp under minst 18 månader och av dessa kvarstod 3 patienter (30 %) på perampanel som monoterapi i minst 18 månader.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingsresistenta epilepsier

(lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (information om användning hos ungdomar finns i avsnitt 4.2).

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

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

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie under 19 veckor med en öppen förlängningsfas (Studie 235) utfördes för att utvärdera kortsiktiga kognitionseffekter av Fycompa (måldosintervall på 8 till 12 mg en gång dagligen) som tilläggsbehandling till 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) ungdomar, i åldrarna 12 till 18 år, med otillräckligt kontrollerade partiella anfall. Den kognitiva förmågan bedömdes enligt CDR-SGC-t-skalan (Cognitive Drug Research System Global Cognition t-Score), som är sammansatta poäng härledda från 5 områden där uppmärksamhetsstyrka, oavbruten uppmärksamhet, kvalitet på episodiskt sekundärminne, kvalitet på arbetsminne och minneshastighet testas. Medelförändringen (SD) från baseline till slutet av den dubbelblinda behandlingen (19 veckor) enligt CDR-SGC-t-skalan var 1,1 (7,14) i placebogruppen och (minus) -1,0 (8,86) i perampanelgruppen, med skillnad mellan behandlingsgrupperna i minsta kvadratmedelvärde (LS) (95 % KI) = (minus) -2,2 (-5,2, 0,8). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (p=0,145). Poängen enligt CDR-SGC-t-skalan för placebo och perampanel var 41,2 (10,7) respektive 40,8 (13,0) vid baseline. För patienter med perampanel i den öppna förlängningen (n=112) var medelförändringen (SD) från baseline till slutet av den öppna behandlingen (52 veckor) enligt CDR-SGC-t-skalan (minus) -1,0 (9,91). Denna förändring var inte statistiskt signifikant (p=0,96). Efter upp till 52 veckors behandling med perampanel (n=114) observerades ingen effekt på bentillväxten. Inga effekter på vikt, längd och sexuell utveckling sågs vid uppföljning upp till 104 veckors behandling (n=114).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Samtidig administrering av perampanel tabletter och födoämnen med hög fetthalt hade ingen effekt på maximal plasmaexponering ( $C_{max}$ ) eller total exponering ( $AUC_{0-inf}$ ) av perampanel.  $T_{max}$  fördröjdes med ungefär 1 timme jämfört med den vid fastande tillstånd.

### Distribution

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

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

### Metabolism

Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier

av friska försökspersoner som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzym och humana levermikrosomer.

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

### Eliminering

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### Speciella populationer

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Kön*

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

#### *Äldre (65 år och äldre)*

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga

signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

#### *Pediatrik population*

I en populationsfarmakokinetisk analys av sammanslagna data från ungdomar i de kliniska fas 2- och 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

#### Läkemedelsinteraktionsstudier

##### *In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner*

##### *Enzyminhämmning av läkemedelsmetabolisering*

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

##### *Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar som inte har setts i kliniska studier hos människa, men som har setts i djur vid exponeringar liknande klinisk exponering som kan ha möjlig klinisk relevans var som följer:

I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Fycompa 2 mg, 4 mg filmdragerade tabletter

##### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa

Povidon K-29/32

Magnesiumstearat (E470b)



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

Tablettkärna

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

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

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

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

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

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

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

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

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

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

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

## Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

### Filmdragering

Hypromellos 2910

Talk

Makrogol 8000

Titandioxid (E171)

FD&C nr. 2 blå indigokarmin aluminiumlack (E132)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/aluminiumblister

### Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

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

### Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

4 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

### Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

6 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

### Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

8 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

### Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

10 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

### Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

12 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/776/001-023

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23 juli 2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 6 april 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 0,5 mg/ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral suspension innehåller 0,5 mg perampanel.

Varje flaska på 340 ml innehåller 170 mg perampanel.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml oral suspension innehåller 175 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Vit till benvit suspension

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Perampanel suspension ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Det kan tas med eller utan mat, men det bör tas på samma sätt varje gång. Försiktighet bör iakttas vid byte mellan beredningsformerna tablett och suspension (se avsnitt 5.2).

#### *Partiella anfall*

Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag (4 ml/dag). Dosen kan ökas med 2 mg (4 ml) (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag (8 ml/dag) till 8 mg/dag (16 ml/dag). Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg (16 ml/dag) per dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag (4 ml/dag) till 12 mg/dag (24 ml/dag). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

### *Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall*

Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag (4 ml/dag). Dosen kan ökas med 2 mg (4 ml) (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag (16 ml/dag). Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg (16 ml/dag) per dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag (24 ml/dag), vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

### *Utsättande*

Det rekommenderas att utsättande sker gradvis för att minimera risken för rebound-anfall. På grund av dess långa halveringstid och den efterföljande långsamma minskningen av plasmakoncentrationen kan perampanel emellertid sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

### *En missad dos*

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

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

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

### *Äldre (65 år och äldre)*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg (4 ml). Patienter bör titreras upp med 2 mg (4 ml) högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt.

Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg.

Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

### *Pediatrik population*

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

## Administreringsätt

Fycompa är avsett för oral användning.

Förberedelser: Flaskadaptorn som medföljer i produktens förpackning ska föras in ordentligt i flaskhalsen innan användning och sitta kvar under hela tiden som flaskan används. Sprutan för oral användning ska föras in i adaptorn och dosen dras ut ur upp- och nedvänd flaska. Locket ska sättas tillbaka på flaskan efter varje användning. Locket passar ordentligt när adaptorn är på plats.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Själv mordstankar

Själv mordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för själv mordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.

Därför ska patienter övervakas avseende tecken på själv mordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på själv mordstankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats (frekvens okänd, se avsnitt 4.8) med koppling till behandling med perampanel.

När läkemedlet skrivs ut ska patienter informeras om tecken och symtom och noga övervakas beträffande hudreaktioner. Symtomen på DRESS innefattar normalt, men inte endast, feber, utslag associerade med annat organengagemang, lymfadenopati, onormala leverfunktionsvärden och eosinofili. Observera att tidiga tecken på överkänslighet, t.ex. feber eller lymfadenopati, kan förekomma även om inga utslag förekommer. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppkommer ska perampanel omedelbart sättas ut och en annan behandling ska övervägas (enligt vad som är lämpligt).

#### Centrala och perifera nervsystemet

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

#### P-piller

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

#### Fall

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

## Aggression

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

## Missbrukspotential

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

## Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika

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

## Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel

Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

## Sorbitol

Fycompa innehåller sorbitol (E420). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör därför inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Försiktighet ska iakttas när Fycompa oral suspension kombineras med andra antiepileptika som innehåller sorbitol, eftersom ett kombinerat intag på över 1 gram sorbitol kan påverka absorptionen av vissa läkemedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

## P-piller

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

## Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika

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

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

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Vissa antiepileptika kända som CYP450 3A-enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) har visats öka clearance av perampanel och följaktligen minska plasmakoncentrationerna av perampanel. Omvänt kan utsättning av samtidig CYP450 3A-enzyminducerare förväntas öka plasmakoncentrationerna av perampanel och dosminskning kan krävas.

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

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

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

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

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

### Effekt av perampanel på CYP3A-substrat

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



### Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanel farmakokinetik

Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna och risken för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid förekomst av dessa inducerare har inte uteslutits. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna.

### Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanel farmakokinetik

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

### Levodopa

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

### Alkohol

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

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor

Fycompa rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig.

### Graviditet

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

### Amning

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

## Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:

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

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % hos patienter som randomiserats till att få perampanel 8 mg och 1,2 % hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott ( $\geq 2$  % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

#### Användning efter marknadsföring

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats med koppling till behandling med perampanel (se avsnitt 4.4).

#### Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit Ökad aptit		
<b>Psykiska störningar</b>		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Självordstankar Självordsförsök	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbnin g Irritabilitet		
<b>Ögon</b>		Diplopi Dimsyn		
<b>Öron och balansorgan</b>		Vertigo		
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				Läkemedelsbive rkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Ryggont		
<b>Allmänna symtom</b>		Gångstörning Trötthet		
<b>Undersökningar</b>		Viktökning		
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		Fall		

\* Se avsnitt 4.4

#### Pediatriisk population

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## 4.9 Överdoser

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av perampanel hos människor. I en rapport om en avsiktlig överdos som kunde ha resulterat i en dos upp till 264 mg upplevde patienten förändrad mental status, oro och aggressivt beteende och återhämtade sig utan följdttillstånd. Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel. Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan effekterna som orsakats av perampanel vara

långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### *Psykomotorisk funktion*

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

#### *Kognitiv funktion*

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

I en kontrollerad placebostudie som utfördes på ungdomar observerades inga signifikanta kognitiva förändringar för perampanel i förhållande till placebo enligt bedömning med CDR-SGC-skalan (Cognitive Drug Research System Global Cognition Score). I den öppna förlängningsstudien observerades inga signifikanta förändringar enligt den globala CDR-skalan efter 52 veckors behandling med perampanel (se avsnitt 5.1 Pediatrisk population).

#### *Vakenhet och sinnesstämning*

Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska försökspersoner som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet

och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

#### *Hjärtelektrofysiologi*

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Partiella anfall*

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

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

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

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

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0-1,0 % av de som fick placebo.

##### *Öppen förlängningsstudie*

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

### *Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall*

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

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

### *Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall*

Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.

Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

### *Öppen förlängningsfas*

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

### *Omställning till monoterapi*

I en retrospektiv studie av klinisk praxis övergick 51 patienter med epilepsi som fick perampanel som tilläggsbehandling till perampanel som monoterapi. Majoriteten av dessa patienter hade en anamnes på partiella anfall. Av dessa övergick 14 patienter (27 %) till tilläggsbehandling under de följande månaderna. Trettiofyra (34) patienter följdes upp under minst 6 månader och av dessa kvarstod 24 patienter (71 %) på perampanel som monoterapi i minst 6 månader. Tio (10) patienter följdes upp under minst 18 månader och av dessa kvarstod 3 patienter (30 %) på perampanel som monoterapi i minst 18 månader.

## Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (information om användning hos ungdomar finns i avsnitt 4.2).

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

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

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie under 19 veckor med en öppen förlängningsfas (Studie 235) utfördes för att utvärdera kortsiktiga kognitionseffekter av Fycompa (måldosintervall på 8 till 12 mg en gång dagligen) som tilläggsbehandling till 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) ungdomar, i åldrarna 12 till 18 år, med otillräckligt kontrollerade partiella anfall. Den kognitiva förmågan bedömdes enligt CDR-SGC-t-skalan (Cognitive Drug Research System Global Cognition t-Score), som är sammansatta poäng härledda från 5 områden där uppmärksamhetsstyrka, oavbruten uppmärksamhet, kvalitet på episodiskt sekundärminne, kvalitet på arbetsminne och minneshastighet testas. Medelförändringen (SD) från baseline till slutet av den dubbelblinda behandlingen (19 veckor) enligt CDR-SGC-t-skalan var 1,1 (7,14) i placebogrupperna och (minus) -1,0 (8,86) i perampanelgruppen, med skillnad mellan behandlingsgrupperna i minsta kvadratmedelvärde (LS) (95 % KI) = (minus) -2,2 (-5,2, 0,8). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna ( $p=0,145$ ). Poängen enligt CDR-SGC-t-skalan för placebo och perampanel var 41,2 (10,7) respektive 40,8 (13,0) vid baseline. För patienter med perampanel i den öppna förlängningen (n=112) var medelförändringen (SD) från baseline till slutet av den öppna behandlingen (52 veckor) enligt CDR-SGC-t-skalan (minus) -1,0 (9,91). Denna förändring var inte statistiskt signifikant ( $p=0,96$ ). Efter upp till 52 veckors behandling med perampanel (n=114) observerades ingen effekt på bentilväxten. Inga effekter på vikt, längd och sexuell utveckling sågs vid uppföljning upp till 104 veckors behandling (n=114).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

### Absorption

Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism.

Perampanel oral suspension är bioekvivalent med perampanel tabletter baserat på ett mg per mg under fastande tillstånd. När en engångsdos på 12 mg av båda beredningarna administrerades med en måltid med hög fetthalt, uppnådde perampanel oral suspension motsvarande  $AUC_{0-\infty}$  och ungefär 23 % lägre  $C_{max}$  samt 2 timmars fördröjning av tid till toppexponering ( $t_{max}$ ) jämfört med tablettberedningen. Den farmakokinetiska populationsanalysen uppvisade emellertid att under simulerade exponeringsförhållanden vid steady-state var  $C_{max}$  och  $AUC_{(0-24h)}$  för perampanel oral suspension bioekvivalent med tablettberedningen under både fastande och icke fastande tillstånd.

Vid samtidig administrering med en måltid med hög fetthalt var  $C_{max}$  och  $AUC_{0-\infty}$  för en engångsdos på 12 mg perampanel ungefär 22 % respektive 13 % lägre jämfört med vid fastande tillstånd.

## Distribution

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

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

## Metabolism

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

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

## Eliminering

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

## Linjäritet/icke-linjäritet

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

## Speciella populationer

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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



placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

#### *Kön*

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

#### *Äldre (65 år och äldre)*

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

#### *Pediatrisk population*

I en populationsfarmakokinetisk analys av sammanslagna data från ungdomar i de kliniska fas 2- och 3-studierna fanns inga märkbara olikheter mellan denna population och den totala populationen.

#### Läkemedelsinteraktionsstudier

##### *In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner*

##### *Enzymhämmning av läkemedelsmetabolisering*

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

##### *Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar som inte har setts i kliniska studier hos människa, men som har setts i djur vid exponeringar liknande klinisk exponering som kan ha möjlig klinisk relevans var som följer:

I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sorbitol (E420), flytande (kristalliserande)  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Karmellosnatrium (E466)  
Poloxamer 188  
Simetikonemulsion 30 %, innehållande renat vatten, silikonolja, polysorbat 65, metylcellulosa, kiselgel, makrogolstearat, sorbinsyra, bensoesyra och svavelsyra  
Citronsyra, vattenfri (E330)  
Natriumbensoat (E211)  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Efter första öppnandet: 90 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Flaska av polyetylentereftalat (PET) med barnskyddande (CR) förslutning av polypropylen (PP); varje flaska innehåller 340 ml suspension i en yttre kartongförpackning.

Varje kartong innehåller en flaska, två 20 ml graderade doseringssprutor för oral användning och LDPE-flaskadapter. Doseringssprutorna för oral användning är graderade i steg om 0,5 ml.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/776/024

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23 juli 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 6 april 2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

### **• Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Förpackning med 7, 28 och 98 tabletter**

### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter  
perampanel

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

Varje tablett innehåller 2 mg perampanel.

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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



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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fycompa 2 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fycompa 2 mg tabletter  
perampanel

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eisai

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter  
perampanel

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

Varje tablett innehåller 4 mg perampanel.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fycompa 4 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fycompa 4 mg tabletter  
perampanel

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eisai

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter**

### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter  
perampanel

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

Varje tablett innehåller 6 mg perampanel.

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fycompa 6 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fycompa 6 mg tabletter  
perampanel

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eisai

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter**

### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter  
perampanel

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

Varje tablett innehåller 8 mg perampanel.

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fycompa 8 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fycompa 8 mg tabletter  
perampanel

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eisai

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter  
perampanel

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

Varje tablett innehåller 10 mg perampanel.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fycompa 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fycompa 10 mg tablett  
perampanel

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eisai

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter**

### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter  
perampanel

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

Varje tablett innehåller 12 mg perampanel.

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos: Se bipacksedeln för ytterligare information.

### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fycompa 12 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blisterförpackning (PVC/aluminiumblister)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fycompa 12 mg tablett  
perampanel

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eisai

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Fycompa 0,5 mg oral suspension  
perampanel

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

Varje ml innehåller 0,5 mg perampanel.  
1 flaska (340 ml) innehåller 170 mg perampanel.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol: [se bipacksedeln för ytterligare information.](#)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral suspension 340 ml  
1 flaska  
2 sprutor för oral användning  
1 flaskadapter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Skaka i minst 5 sekunder innan användning.

Ska sväljas.

Datum för öppnande:

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Öppnad flaska ska användas inom 90 dagar.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/776/024

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fycompa 0,5 mg/ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

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

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Fycompa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Fycompa
3. Hur du tar Fycompa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fycompa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Fycompa är och vad det används för**

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

Fycompa används tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi för att behandla vissa former av epilepsi hos personer från 12 år.

- Det används för att behandla krampanfall som påverkar en del av hjärnan (ett ”partiellt anfall”).
- Dessa partiella anfall kan, men behöver inte, följas av anfall som påverkar hela hjärnan (en ”sekundär generalisering”).
- Det används också för att behandla vissa anfall som påverkar hela hjärnan från början (kallas ”generaliserade anfall”) och orsakar kramper eller frånvaroattacker.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Fycompa**

##### **TA INTE Fycompa:**

- om du någonsin fått allvarliga hudutslag eller flagnande hud, blåsor och/eller munsår efter att du tagit perampanel.
- om du är allergisk mot perampanel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Fycompa om du har leverproblem eller måttliga eller svåra njurproblem.

Ta inte Fycompa om du har svåra leverproblem eller måttliga eller svåra njurproblem.

Innan du tar det här läkemedlet ska du tala om för läkaren om du tidigare har varit alkohol- eller drogberoende.

- Fycompa kan få dig att känna dig yr eller sömning, särskilt i början av behandlingen.

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

Tala med läkare eller apotekspersonal om något av detta händer.

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

Allvarliga hudreaktioner inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid användning av perampanel.

- DRESS uppträder oftast, men inte endast, som influensaliknande symtom och utslag med kroppstemperatur över det normala, förhöjda leverenzymnivåer i blodprov och förhöjt antal av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) samt förstörade lymfknutor.

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

### **Barn**

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

### **Andra läkemedel och Fycompa**

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

- Andra läkemedel mot epilepsi, t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin och fenytoin som används för att behandla krampanfall kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit dessa läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- Även felbamat (ett läkemedel som används för att behandla epilepsi) kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit detta läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- Midazolam (ett läkemedel som används för att stoppa utdragna, akuta (plötsliga) krampanfall, som lugnande och för sömnbesvär) kan påverkas av Fycompa. Tala om för läkaren om du tar midazolam eftersom din dos kan behöva justeras.
- Vissa andra läkemedel som rifampicin (ett läkemedel mot bakteriella infektioner), hypericum (johannesört) (ett läkemedel mot mild ångest) och ketokonazol (ett läkemedel mot svampinfektioner) kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit dessa läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- P-piller (kallas även "hormonella preventivmedel").

Tala om för din läkare om du tar hormonella preventivmedel. Fycompa kan göra vissa hormonella preventivmedel, såsom levonorgestrel, mindre effektiva. Du bör använda andra typer av säkra och effektiva preventivmedel (såsom kondom eller spiral) när du tar Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Diskutera med din läkare vilka preventivmedel som är bäst för dig.

### **Fycompa med alkohol**

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

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

### **Graviditet och amning**

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

- Fycompa rekommenderas inte vid graviditet.
- Du måste använda pålitliga preventivmedel för att undvika att bli gravid under tiden du behandlas med Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Tala om för läkaren om du tar hormonella preventivmedel. Fycompa kan göra vissa hormonella preventivmedel, t.ex. levonorgestrel, mindre effektiva. Du bör använda andra typer av säkra och effektiva preventivmedel (t.ex. kondom eller spiral) när du tar Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Diskutera med din läkare vilka preventivmedel som är bäst för dig

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inga maskiner förrän du vet hur Fycompa påverkar dig.

Du måste tala med din läkare om vilken effekt din epilepsi har på bilkörning och användning av maskiner.

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

### **Fycompa innehåller laktos**

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

## **3. Hur du tar Fycompa**

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

### **Hur mycket läkemedel som ska tas**

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

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

### **Hur du tar Fycompa**

Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Du kan ta Fycompa med eller utan mat. Tabletten ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra.

### **Om du har tagit för stor mängd av Fycompa**

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

### **Om du har glömt att ta Fycompa**

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

- Om du har missat fler än sju dagars behandling med Fycompa ska du omedelbart tala med din läkare.

### **Om du slutar att ta Fycompa**

Ta Fycompa så länge som din läkare ordinerar. Sluta inte att ta läkemedlet såvida inte din läkare råder dig till det. Din läkare kan minska din dos långsamt för att undvika att dina kramper (anfall) kommer tillbaka eller förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

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

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

**Mycket vanliga biverkningar** (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):

- yrsel
- sömnhet (dåsighet eller mycket stort sömnbehov)

**Vanliga biverkningar** (förekommer hos fler än 1 av 100 användare):

- ökad eller minskad aptit, viktuppgång
- aggressivitet, argsinthet, retlighet, ångest eller förvirring
- svårigheter att gå eller andra balansproblem (ataxi, gångstörning, balansrubning)
- långsamt tal (dysartri)
- dimsyn eller dubbelseende (diplopi)
- en snurrande känsla (vertigo)
- illamående
- ryggont
- känsla av att vara mycket trött
- fall.

**Mindre vanliga biverkningar** (förekommer hos fler än 1 av 1 000 användare):

- tankar om att skada sig själv eller avsluta sitt liv (själv mordstankar), försök att avsluta sitt liv (själv mordsförsök)

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- utbredda utslag, kroppstemperatur över det normala, förhöjd nivå av leverenzym, blodavvikelse (eosinofili), förstörade lymfknotor och annat organengagemang (läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom, även kallat DRESS eller överkänslighetsreaktion vid läkemedelsbehandling).

Sluta använda perampanel om du får dessa symtom och kontakta din läkare eller uppsök vård omedelbart. Se även avsnitt 2.

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur Fycompa ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.



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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är perampanel. Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg eller 12 mg perampanel.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärnan (2 mg och 4 mg tabletter):

Laktosmonohydrat, lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa, povidon, magnesiumstearat (E470b).

Tablettkärnan (6 mg, 8 mg, 10 mg och 12 mg tabletter):

Laktosmonohydrat, lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa, povidon, mikrokrystallincellulosa, magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg och 12 mg tabletter):

Hypromellos 2910, talk, Makrogol 8000, titandioxid (E171), färgämnen\*.

\*Färgämnena är:

2 mg tablett: Gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172)

4 mg tablett: Röd järnoxid (E172)

6 mg tablett: Röd järnoxid (E172)

8 mg tablett: Röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)

10 mg tablett: Gul järnoxid (E172), FD&C blå nr. 2 indigokarmin aluminiumlack (E132)

12 mg tablett: FD&C blå nr. 2 indigokarmin aluminiumlack (E132)

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Alla styrkor av Fycompa är runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter.

2 mg: orange, märkt med E275 på ena sidan och "2" på den andra.

4 mg: röd, märkt med E277 på ena sidan och "4" på den andra.

6 mg: rosa, märkt med E294 på ena sidan och "6" på den andra.

8 mg: lila, märkt med E295 på ena sidan och "8" på den andra.

10 mg: grön, märkt med E296 på ena sidan och "10" på den andra.

12 mg: blå, märkt med E297 på ena sidan och "12" på den andra.

Fycompa tillhandahålls i förpackningar med:

2 mg tablett – förpackning med 7, 28 och 98 tabletter

4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg tabletter – förpackningar med 7, 28, 84 och 98 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

**Tillverkare**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)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)

**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)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

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

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Fycompa 0,5 mg/ml oral suspension** perampanel

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Fycompa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Fycompa
3. Hur du använder Fycompa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fycompa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Fycompa är och vad det används för**

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

Fycompa används tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi för att behandla vissa former av epilepsi hos personer från 12 år.

- Det används för att behandla krampanfall som påverkar en del av hjärnan (ett ”partiellt anfall”).
- Dessa partiella anfall kan, men behöver inte, följas av anfall som påverkar hela hjärnan (en ”sekundär generalisering”).
- Det används också för att behandla vissa anfall som påverkar hela hjärnan från början (kallas ”generaliserade anfall”) och orsakar kramper eller frånvaroattacker.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Fycompa**

##### **TA INTE Fycompa:**

- om du någonsin fått allvarliga hudutslag eller flagnande hud, blåsor och/eller munsår efter att du tagit perampanel.
- om du är allergisk mot perampanel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Fycompa om du har leverproblem eller måttliga eller svåra njurproblem.

Ta inte Fycompa om du har svåra leverproblem eller måttliga eller svåra njurproblem.

Innan du tar det här läkemedlet ska du tala om för läkaren om du tidigare har varit alkohol- eller drogberoende.

- Fycompa kan få dig att känna dig yr eller sömning, särskilt i början av behandlingen.
- Fycompa kan göra dig mer benägen att falla, särskilt om du är äldre, vilket också kan bero på din sjukdom.

- Fycompa kan göra dig aggressiv, arg eller våldsam. Det kan också göra att du får ovanliga eller extrema förändringar av ditt beteende eller humör.

Tala med läkare eller apotekspersonal om något av detta händer.

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

Allvarliga hudreaktioner inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid användning av perampanel.

- DRESS uppträder oftast, men inte endast, som influensaliknande symtom och utslag med kroppstemperatur över det normala, förhöjda leverenzymnivåer i blodprov och förhöjt antal av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) samt förstörade lymfknutor.

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

### **Barn**

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

### **Andra läkemedel och Fycompa**

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

- Andra läkemedel mot epilepsi, t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin och fenytoin som används för att behandla krampanfall kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit dessa läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- Även felbamat (ett läkemedel som används för att behandla epilepsi) kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit detta läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- Midazolam (ett läkemedel som används för att stoppa utdragna, akuta (plötsliga) krampanfall, som lugnande och för sömnbesvär) kan påverkas av Fycompa. Tala om för läkaren om du tar midazolam eftersom din dos kan behöva justeras.
- Vissa andra läkemedel som rifampicin (ett läkemedel mot bakteriella infektioner), hypericum (johannesört) (ett läkemedel mot mild ångest) och ketokonazol (ett läkemedel mot svampinfektioner) kan påverka Fycompa. Tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit dessa läkemedel eftersom din dos kan behöva justeras.
- P-piller (kallas även "hormonella preventivmedel").

Tala om för din läkare om du tar hormonella preventivmedel. Fycompa kan göra vissa hormonella preventivmedel, såsom levonorgestrel, mindre effektiva. Du bör använda andra typer av säkra och effektiva preventivmedel (såsom kondom eller spiral) när du tar Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Diskutera med din läkare vilka preventivmedel som är bäst för dig.

### **Fycompa med alkohol**

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

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

### **Graviditet och amning**

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

- Fycompa rekommenderas inte vid graviditet.

- Du måste använda pålitliga preventivmedel för att undvika att bli gravid under tiden du behandlas med Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Tala om för läkaren om du tar hormonella preventivmedel. Fycompa kan göra vissa hormonella preventivmedel, t.ex. levonorgestrel, mindre effektiva. Du bör använda andra typer av säkra och effektiva preventivmedel (t.ex. kondom eller spiral) när du tar Fycompa. Du bör fortsätta att göra detta under en månad efter att behandlingen har avslutats. Diskutera med din läkare vilka preventivmedel som är bäst för dig

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inga maskiner förrän du vet hur Fycompa påverkar dig.

Du måste tala med din läkare om vilken effekt din epilepsi har på bilkörning och användning av maskiner.

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

### **Fycompa innehåller sorbitol**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar Fycompa.

Intag av Fycompa tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi, som innehåller sorbitol kan påverka effekten av dessa. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något (några) andra läkemedel mot epilepsi med sorbitol i.

## **3. Hur du använder Fycompa**

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

### **Hur mycket läkemedel som ska tas**

Startdosen är vanligtvis 2 mg (4 ml) en gång per dag före sänggående.

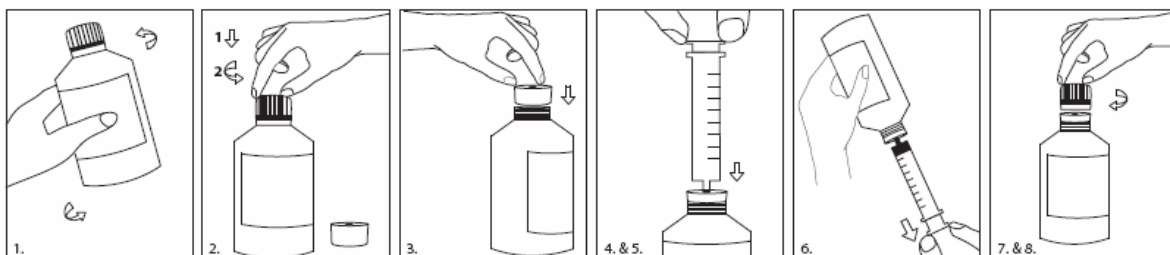
- Din läkare kan öka dosen med 2 mg (4 ml) i taget upp till en underhållsdos på mellan 4 mg (8 ml) och 12 mg (24 ml) beroende på hur du svarar på ökningen.
- Om du har lindriga eller måttliga leverproblem ska du inte ta en högre dos än 8 mg per dag och dina dosökningar ska göras med minst två veckors mellanrum.
- Ta inte högre dos av Fycompa än vad din läkare har ordinerat. Det kan ta några veckor att hitta rätt dos av Fycompa för dig.

### **Hur du tar Fycompa**

Fycompa ska sväljas. Du kan ta Fycompa med eller utan mat, men du bör alltid ta det på samma sätt. Om du till exempel bestämmer dig för att ta Fycompa med mat bör du göra det varje gång.

För dosering ska den medföljande orala sprutan och adaptorn användas.

Instruktioner om hur den orala sprutan och adaptorn ska användas finns nedan:



1. Skaka i minst 5 sekunder innan användning.
2. Öppna flaskan genom att trycka ned och vrida locket.
3. För in adaptern i flaskhalsen tills det sluter tätt.
4. Tryck ned sprutans kolv helt.
5. För in sprutan i öppningen på adaptern så långt som möjligt.
6. Vänd upp och ned och dra upp den ordinerade mängden Fycompa ur flaskan.
7. Vänd flaskan rätt och avlägsna sprutan.
8. Låt adaptern sitta kvar och sätt tillbaka locket på flaskan. Rengör sprutan med rent vatten och torka noga.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Fycompa**

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

#### **Om du har glömt att ta Fycompa**

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

#### **Om du slutar att ta Fycompa**

Ta Fycompa så länge som din läkare ordinerar. Sluta inte att ta läkemedlet såvida inte din läkare råder dig till det. Din läkare kan minska din dos långsamt för att undvika att dina kramper (anfall) kommer tillbaka eller förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

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

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

#### **Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):**

- yrsel
- sömnhet (dåsighet eller mycket stort sömnbehov)

**Vanliga biverkningar** (förekommer hos fler än 1 av 100 användare):

- ökad eller minskad aptit, viktuppgång
- aggressivitet, argsinthet, retlighet, ångest eller förvirring
- svårigheter att gå eller andra balansproblem (ataxi, gångstörning, balansrubning)
- långsamt tal (dysartri)
- dimsyn eller dubbelseende (diplopi)
- en snurrande känsla (vertigo)
- illamående
- ryggont
- känsla av att vara mycket trött
- fall.

**Mindre vanliga biverkningar** (förekommer hos fler än 1 av 1 000 användare):

- tankar om att skada sig själv eller avsluta sitt liv (självordstankar), försök att avsluta sitt liv (självordsförsök)

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- utbredda utslag, kroppstemperatur över det normala, förhöjd nivå av leverenzym, blodavvikelse (eosinofili), förstörade lymfknotor och annat organengagemang (läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom, även kallat DRESS eller överkänslighetsreaktion vid läkemedelsbehandling).

Sluta använda perampanel om du får dessa symtom och kontakta din läkare eller uppsök vård omedelbart. Se även avsnitt 2.

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur Fycompa ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Om det finns suspension kvar i flaskan mer än 90 dagar efter att den först öppnades, ska du inte använda den.

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

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är perampanel. En milliliter innehåller 0,5 mg perampanel.



- Övriga innehållsämnen är flytande (kristalliserande) sorbitol (E420), mikrokristallin cellulosa (E460), karmellosnatrium (E466), poloxamer 188, simetikonemulsion 30 % (innehållande renat vatten, silikonolja, polysorbat 65, metylcellulosa, kiselgel, makrogolstearat, sorbinsyra, bensoesyra och svavelsyra), vattenfri citronsyra (E330), natriumbensoat (E211) och renat vatten.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Fycompa 0,5 mg/ml oral suspension är en vit till benvit suspension. Den levereras i en flaska på 340 ml med 2 graderade sprutor för oral användning och en flaskadapter i plast.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

### **Tillverkare**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

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

## **Bilaga IV**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för perampanel är CHMP:s slutsatser följande:

Läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) vid användning av perampanel rapporterades för första gången i en periodisk säkerhetsrapport under 2014. Detta fall berörde en 13-årig flicka som uppvisade DRESS efter en ökning av perampaneldosen från 4 till 8 mg. Patienten utvecklade akut respiratorisk distress och behövde mekanisk ventilation och vasopressin, metylprednisolon och intravenöst immunglobulin. Patientens tillstånd förbättrades när alla antiepileptika sattes ut. Hudbiopsi bekräftade förekomsten av DRESS. Eftersom detta var indexfallet har förekomst av DRESS övervakats noga vid alla efterföljande periodiska säkerhetsrapporter. Det andra DRESS-fallet som rapporterades inom denna periodiska säkerhetsrapportsperiod hos en 10-åring har flera möjliga förväxlingsfaktorer, men en koppling till exponering för perampanel kan inte uteslutas, särskilt med tanke på att symtomen återkommit i TVÅ fall vid återinsättning (positive rechallenge). Nu känner vi till två fall av DRESS, och antiepileptika har redan klassmärkning för allvarliga hudbiverkningar. Med hänsyn till totala tillgängliga data angående kopplingen mellan perampanel och allvarliga hudreaktioner dras slutsatsen att det finns tillräckliga data för att motivera en uppdatering av avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén och bipacksedeln för att avspegla risken för DRESS.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för perampanel anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller perampanel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.