

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fycompa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fycompa 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fycompa 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fycompa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fycompa 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Fycompa 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg perampaneeli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks 2 mg tablett sisaldab 78,5 mg laktoosi (monohüdraadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Fycompa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg perampaneeli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks 4 mg tablett sisaldab 157 mg laktoosi (monohüdraadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Fycompa 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6 mg perampaneeli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks 6 mg tablett sisaldab 151 mg laktoosi (monohüdraadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Fycompa 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg perampaneeli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks 8 mg tablett sisaldab 149 mg laktoosi (monohüdraadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Fycompa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg perampaneeli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks 10 mg tablett sisaldab 147 mg laktoosi (monohüdraadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Fycompa 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12 mg perampaneeli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks 12 mg tablett sisaldab 145 mg laktoosi (monohüdraadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Fycompa 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on graveering E275 ja teisel küljel 2

Fycompa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on graveering E277 ja teisel küljel 4

Fycompa 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on graveering E294 ja teisel küljel 6

Fycompa 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punakaslilla ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on graveering E295 ja teisel küljel 8

Fycompa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roheline ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on graveering E296 ja teisel küljel 10

Fycompa 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on graveering E297 ja teisel küljel 12

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fycompa (perampaneel) on näidustatud täiendavaks raviks:

- sekundaarsete generaliseerunud krampihoogudega või ilma esinevate partsiaalsete krampihoogude korral 4-aastastele ja vanematele patsientidele;
- primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude korral 7-aastastele ja vanematele idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fycompa't tuleb tiitrida olenevalt patsiendi individuaalsest ravivastusest, et oleks tagatud efektiivsuse ja taluvuse optimaalne vahekord.

Perampaneeli tuleb võtta suukaudselt üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

Arst peab määrama kehakaalu ja annuse järgi kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse. Saadaval on perampaneeli muud ravimvormid, sh suukaudne suspensioon.

Partsiaalsed epilepsiahood

Perampaneel on osutunud partsiaalsete epilepsiahoogude efektiivseks raviks annustes 4 mg ööpäevas kuni 12 mg ööpäevas.

Järgmises tabelis on kokkuvõtlikult esitatud annustamissoovitused täiskasvanutele, noorukitele ning 4-aastastele ja vanematele lastele. Täpsemad andmed on esitatud tabelis.

	Täiskasvanud / noorukid (12-aastased ja vanemad)	Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga		
		≥ 30 kg	20...< 30 kg	< 20 kg
Soovitav algannus	2 mg ööpäevas	2 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitav säilitusannus	4...8 mg ööpäevas	4...8 mg ööpäevas	4...6 mg ööpäevas	2...4 mg ööpäevas
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	0,5 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitav maksimaalne annus	12 mg ööpäevas	12 mg ööpäevas	8 mg ööpäevas	6 mg ööpäevas

Täiskasvanud, ≥ 12-aastased noorukid

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas kuni 8 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada 2 mg võrra ööpäevas maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga ≥ 30 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas kuni 8 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada 2 mg võrra ööpäevas maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga 20 kg...< 30 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas kuni 6 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 6 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada 1 mg võrra ööpäevas maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga < 20 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 4 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada 0,5 mg võrra ööpäevas maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood

Perampaneel on primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude ravis osutunud efektiivseks annustes kuni 8 mg ööpäevas.

Järgmises tabelis on kokkuvõtlikult esitatud annustamissoovitused täiskasvanutele, noorukitele ning 7-aastastele ja vanematele lastele. Täpsemad andmed on esitatud tabelis.

	Täiskasvanud / noorukid (12-aastased ja vanemad)	Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga		
		≥ 30 kg	20...< 30 kg	< 20 kg
Soovitatav algannus	2 mg ööpäevas	2 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitatav säilitusannus	Kuni 8 mg ööpäevas	4...8 mg ööpäevas	4...6 mg ööpäevas	2...4 mg ööpäevas
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	0,5 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitatav maksimaalne annus	12 mg ööpäevas	12 mg ööpäevas	8 mg ööpäevas	6 mg ööpäevas

Täiskasvanud, ≥ 12-aastased noorukid

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni kuni 8 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada kuni 12 mg-ni ööpäevas, mis võib olla mõnedel patsientidel efektiivne (vt lõik 4.4). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga ≥ 30 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas kuni 8 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada 2 mg võrra ööpäevas maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas. Patsientidel, kes

kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga 20 kg... < 30 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas kuni 6 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 6 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada 1 mg võrra ööpäevas maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga < 20 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas. Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 4 mg ööpäevas taluvusest võib annust suurendada 0,5 mg võrra ööpäevas maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Ravi lõpetamine

Soovitav on ravi lõpetada järk-järgult, et krambihooegade taastekke tõenäosust võimalikult vähendada. Perampaneeli pika poolväärtusaja ja sellele järgneva plasmakontsentratsioonide aeglase vähenemise tõttu võib selle kasutamise siiski järsku lõpetada, kui see on tingimata vajalik.

Vahelejäänud annused

Ühe annuse vahelejätmisel: perampaneeli pika poolväärtusaja tõttu peab patsient ootama ja võtma oma järgmise annuse ettenähtud ajal.

Kui on vahele jäänud rohkem kui 1 annus pidevalt pikema perioodi jooksul, mis siiski ei ületa 5 poolväärtusaega (3 nädalat patsientidel, kes ei kasuta perampaneeli metabolismi indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid, 1 nädal patsientidel, kes kasutavad perampaneeli metabolismi indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid (vt lõik 4.5)), tuleb kaaluda ravi jätkamist viimaselt annusetasemelt.

Kui patsient on katkestanud perampaneeli kasutamise püsivalt perioodiks, mis ületab 5 poolväärtusaega, on soovitatav järgida eespool esitatud algseid annustamissoovitusi.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Fycompa epilepsia raviks kasutamise kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks võimalikke erinevusi nende ravivastuses võrreldes nooremate patsientidega. Ohutuslase teabe analüüs perampaneeliga ravitava 905 eaka patsiendi kohta (topeltpimedates uuringutes teistel, mitte epilepsiaga seotud näidustustel) ohutusprofiilis vanusega seotud erinevusi ei esinenud. Koos vanusega seotud erinevuste puudumisega perampaneeli plasmakontsentratsioonides näitavad need tulemused, et annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Perampaneeli kasutamisel eakatel peab olema ettevaatlik, võttes arvesse ravimite võimalikke koostoimeid mitme ravimiga ravitavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole ravimit soovitatav kasutada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb annuse suurendamisel lähtuda kliinilisest ravivastusest ja taluvusest. Neil patsientidel võib alustada 2 mg annusest. Annuseid tuleb tiitrida 2 mg kaupa mitte kiiremini kui üks kord iga 2 nädala järel, lähtudes taluvusest ja efektiivsusest. Kerge ja mõõduka kahjustusega patsientidel ei tohi perampaneeli annus ületada 8 mg. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimit soovitatav kasutada.

Lapsed

Perampaneeli ohutus ja efektiivsus partsiaalsete krambihoogude näidustusel lastel vanuses kuni 4 aastat või primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude näidustusel lastel vanuses kuni 7 aastat ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Fycompa't tuleb võtta ühe suukaudse annusena enne magamaminekut. Seda võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tablett tuleb koos klaasi veega tervelt alla neelata. Seda ei tohi katki närida, purustada ega osadeks jagada. Tablette ei saa täpselt osadeks jagada, sest poolitusjoon puudub.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enesetapukavatsused

Eri näidustustel epilepsiavastaste ravimitega ravitud patsientidel on esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine perampaneeli kasutamisel välistatud.

Seetõttu tuleb patsiente (lapsed, noorukid ja täiskasvanud) jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsustele ja enesetapuga seotud käitumisele viitavate märkide tekkimisel pidada nõu arstiga.

Rasked kutaansed kõrvaltoimed

Seoses perampaneeliga raviga on esinenud raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, sealhulgas ravimireaktsiooni koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom – *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), mis võivad olla eluohtlikud või surmaga lõppeda (esinemissagedus teadmata; vt lõik 4.8).

Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsiente teavitada rasketele kutaansetele kõrvaltoimetele iseloomulikest tunnustest ja sümptomitest ja jälgida hoolikalt nahareaktsioonide suhtes.

DRESS-sündroomi sümptomid on tavaliselt muu hulgas (kuigi mitte ainult) palavik, lööve koos muu elundisüsteemi haaratusega, lümfadenopaatia, maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded ja eosinofiilia. Tuleb märkida, et ülitundlikkuse varased nähud, näiteks palavik või lümfadenopaatia, võivad tekkida ka ilma lööbeta.

SJS-i sümptomid on tüüpiliselt muu hulgas naha irdumine (epidermise nekroos / villid) < 10%, erütematoosne nahk (laatonud), kiire progresseerumine, valulikud atüüpilised märklauasarnased laiaulatuslikud kolded ja/või purpursed laigud või laiaulatuslik erüteem (laatonud), enam kui kahe limaskestast bulloosne/erosiivne haardatus.

Neile reaktsioonidele viitavate tunnuste või sümptomite tekkimisel tuleb perampaneeli kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda (vajaduse korral) alternatiivse ravimi kasutamist.

Juhul kui patsiendil on perampaneeli kasutamisel tekkinud tõsine reaktsioon, nt SJS või DRESS, ei tohi perampaneeliga ravi sellel patsiendil enam kunagi uuesti alustada.

Absaansi-tüüpi krambihood ja müokloonilised krambihood

Idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidel esinevat kaks kõige levinumat hootüüpi on absaansi-tüüpi krambihood ja müokloonilised krambihood. Teadaolevalt kutsuvad teised epilepsiavastased ravimid nimetatud hooge esile või raskendavad nende kulgu. Müoklooniliste krambihogude ja absaansi-tüüpi krambihogudega patsiente tuleb Fycompa'ga ravi ajal jälgida.

Närvisüsteemi häired

Perampaneel võib põhjustada peeringlust ja unisust ning võib seetõttu mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.7).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Fycompa võib annuses 12 mg ööpäevas vähendada progestageenseid aineid sisaldavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust; sellisel juhul on soovitatav kasutada Fycompa'garavi ajal täiendavaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Kukkumised

Kukkumiste oht näib suurenevat, eriti eakatel; selle põhjus ei ole teada.

Agressiivsus, psühhootiline häire

Perampaneeliga ravi saavatel patsientidel on esinenud agressiivsust, vaenulikkust ja ebatavalist käitumist. Kliinilistes uuringutes perampaneeliga ravitud patsientidel esines agressiivsust, viha, ärrituvust ja psühhootilist häiret suuremate annuste korral sagedamini. Enamik teatatud juhtudest olid kas kerge või mõõduka raskusastmega ja patsiendid paranesid kas spontaanselt või annuse kohandamisel. Mõnel patsiendil (perampaneeli kliinilistes uuringutes < 1%) täheldati siiski teiste vigastamise mõtteid, füüsilisi kallaletunge või ähvardavat käitumist. Patsientidel on teatatud tapmismõtete esinemisest. Patsientidele ja hooldajatele tuleb anda nõu teatada meeleolu või käitumismustrite olulistest muutustest kohe tervishoiutöötajale. Nende sümptomite tekkimisel tuleb perampaneeli annust vähendada ja raskete sümptomite korral kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 4.2).

Võimalik kuritarvitamine

Kui patsiendil on esinenud ainete kuritarvitamist, tuleb olla ettevaatlik ja jälgida patsienti perampaneeli kuritarvitamise sümptomite suhtes.

CYP 3A-d indutseerivate epilepsiavastaste ravimite samaaegne kasutamine

Kui patsientidele manustati samaaegselt CYP 3A-d indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid (karbamasepiin, fenütoiin, okskarbazepiin), oli pärast fikseeritud annuses perampaneeli lisamist raviskeemi ravivastuse esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said samaaegselt ensüümi mitteindutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid. Patsiendi üleviimisel mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimite samaaegselt kasutamisele ensüümi indutseerivate ravimite kasutamisele ja

vastupidi tuleb jälgida patsiendi ravivastust. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada või vähendada korraga 2 mg võrra (vt lõik 4.2).

Muud samaaegselt kasutatavad tsütokroomi P450 indutseerivad või inhibeerivad (mitteepilepsia)ravimid

Tsütokroomi P450 indutseerivate või inhibeerivate ravimite lisamisel või ärajätmisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida taluvuse ja kliinilise ravivastuse suhtes, sest perampaneeli tasemed vereplasmas võivad väheneda või suurened; perampaneeli annust võib osutada vajalikuks vastavalt kohandada.

Maksatoksilisus

Perampaneeli kasutamisel kombinatsioonis muude epilepsiaavastaste ravimitega on teatatud maksatoksilisuse juhtudest (peamiselt maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest). Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise täheldamisel tuleb kaaluda maksafunktsiooni jälgimist.

Abiained

Laktoositalumatus

Fycompa sisaldab laktoosi, mistõttu harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fycompa't ei loeta tsütokroomi P450 ega UGT ensüümide tugevaks indutseerijaks ega inhibeerijaks (vt lõik 5.2).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Tervetel naistel vähendas Fycompa selle kasutamisel annuses 12 mg (kuid mitte 4 või 8 mg ööpäevas) 21 päeva jooksul samaaegselt suukaudse kombineeritud rasestumisvastase ravimiga levonorgestreeli kontsentratsiooni (keskmise C_{max} -väärtus ja AUC vähenesid mõlemad 40% võrra). Fycompa 12 mg ei mõjutanud etinüülestradioli AUC-väärtusi, kuid C_{max} vähenes 18%. Seetõttu tuleb naistel, kes vajavad Fycompa't 12 mg ööpäevas, võtta arvesse progestageenseid aineid sisaldavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse võimalikku vähenemist ja kasutada täiendavat usaldusväärset meetodit (emakasisest vahendit, kondoomi) (vt lõik 4.4).

Fycompa koostoimed teiste epilepsiaavastaste ravimitega

Fycompa võimalikke koostoimeid teiste epilepsiaavastaste ravimitega hinnati kliinilistes uuringutes. Fycompa (kuni 12 mg üks kord ööpäevas) toimet teiste epilepsiaavastaste ravimite farmakokineetikale hinnati partsiaalsete epilepsiahoogudega noorukitel ja täiskasvanud patsientidel tehtud kolme 3. faasi uuringu koondandmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal. Samaaegselt manustatavate teiste epilepsiaavastaste ravimite toimet perampaneeli kliirensile hinnati teises, tervetel vabatahtlikel tehtud kahekümne 1. faasi uuringu (Fycompa annus kuni 36 mg) ja partsiaalsete krambihoogudega või primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega lastel, noorukitel ning täiskasvanutel tehtud ühe 2. faasi uuringu ning kuue 3. faasi uuringu (Fycompa annus kuni 16 mg üks kord ööpäevas) koondandmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal. Nende koostoimete mõju keskmisele püsikontsentratsioonile on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis.

Samaaegselt kasutatav epilepsiavastane ravim	Epilepsiavastase ravimi mõju Fycompa kontsentratsioonile	Fycompa mõju epilepsiavastase ravimi kontsentratsioonile
Karbamasepiin	3-kordne vähenemine	< 10% vähenemine
Klobasaam	Mõju puudub	< 10% vähenemine
Klonasepaam	Mõju puudub	Mõju puudub
Lamotrigiin	Mõju puudub	< 10% vähenemine
Levetiratsetaam	Mõju puudub	Mõju puudub
Okskarbasepiin	2-kordne vähenemine	35% suurenemine ¹⁾
Fenobarbitaal	20% vähenemine	Mõju puudub
Fenütoiin	2-kordne vähenemine	Mõju puudub
Topiramaat	20% vähenemine	Mõju puudub
Valproehape	Mõju puudub	< 10% vähenemine
Zonisamiid	Mõju puudub	Mõju puudub

1) Aktiivset metaboliiti monohüdroksükarbasepiini ei hinnatud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil suurenes partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientidel ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidel Fycompa kogukliirens manustamisel koos karbamasepiiniga (3-kordselt) ja fenütoiiniga või okskarbasepiiniga (2-kordselt), mis on ainevahetusega seotud ensüümide teadaolevad indutseerijad (vt lõik 5.2). Seda toimet tuleb nende epilepsiavastaste ravimite lisamisel patsiendi raviskeemile ja nendega ravi lõpetamisel arvesse võtta. Klonasepaam, levetiratsetaam, fenobarbitaal, topiramaat, zonisamiid, klobasaam, lamotrigiin ega valproehape ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet Fycompa kliirensile.

Partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud Fycompa mõju klonasepaami, levetiratsetaami, fenobarbitaali, fenütoiini, topiramaadi, zonisamiidi, karbamasepiini, klobasaami, lamotrigiini ja valproehappe kliirensile suurima hinnatud perampaneeli annuse (12 mg ööpäevas) korral kliiniliselt oluline.

Perampaneel vähendas okskarbasepiini kliirensit 26%. Okskarbasepiin metaboliseerub kiiresti tsütosooli reduktaasi ensüümi toimel aktiivseks metaboliidiks monohüdroksükarbasepiiniks. Perampaneeli toime monohüdroksükarbasepiini kontsentratsioonidele ei ole teada.

Perampaneeli annustatakse olenevalt kliinilisest toimest, arvestamata teisi epilepsiavastaseid ravimeid.

Perampaneeli toime CYP3A substraatidele

Tervetel uuringus osalejatel vähendas Fycompa (6 mg üks kord ööpäevas 20 päeva jooksul) midasolaami AUC-d 13%. Midasolaami (või teiste spetsiifiliste CYP3A substraatide) kontsentratsiooni suuremat vähenemist Fycompa suuremate annuste korral ei saa välistada.

Tsütokroomi P450 indutseerijate toime perampaneeli farmakokineetikale

Tugevad tsütokroomi P450 indutseerijad, näiteks rifampitsiin ja naistepuna, eeldatavalt vähendavad perampaneeli kontsentratsioone ning reaktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonide potentsiaalset suurenemist nende toimel ei saa välistada. Felbamaat vähendas ravimite kontsentratsioone ja võib vähendada ka perampaneeli plasmakontsentratsioone.

Tsütokroomi P450 inhibiitorite toime perampaneeli farmakokineetikale

Tervetel uuringus osalejatel suurendas CYP3A4 inhibiitor ketokonasool (400 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) perampaneeli AUC-d 20% ja pikendas perampaneeli poolväärtusaega 15% (67,8 tundi vs 58,4 tundi). Tugevamaid toimeid ei saa välistada perampaneeli kasutamisel koos ketokonasoolist pikema poolväärtusajaga CYP3A inhibiitoriga või pikemaajalisel ravimisel inhibiitoriga.

Levodopa

Fycompa (4 mg üks kord ööpäevas 19 päeva jooksul) tervetel vabatahtlikel levodopa C_{max} -i ega AUC-d ei mõjutanud.

Alkohol

Perampaneeli mõju tähelepanelikkust ja erksust nõudvatele tegevustele, näiteks autojuhtimisvõimele, lisandus alkoholi toimele või võimendas seda, nagu leiti farmakodünaamilise koostoime uuringus tervete vabatahtlikega. Perampaneeli korduvad annused 12 mg ööpäevas suurendasid viha, segasust ja depressiooni, hinnatuna meeleoluseisundi profiili 5-punktilise hindamisskaalaga (vt lõik 5.1). Neid mõjusid võib näha ka Fycompa kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Noorukite (≥ 12 aastased) ja laste (4...11-aastased) populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei leitud täiskasvanutega võrreldes märkimisväärsed erinevusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised ja kontratseptsioon meestel ja naistel

Fycompa't ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui see on tingimata vajalik. Fycompa võib vähendada progestageenseid aineid sisaldavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu on soovitatav kasutada täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Perampaneeli kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita teratogeenset toimet rottidele või küülikutele, kuid rottidel täheldati kahjulikku toimet lootele emasloomale toksilistes annustes (vt lõik 5.3). Fycompa't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Uuringud imetavate rottidega näitasid perampaneeli ja/või selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lähemalt lõik 5.3). Ei ole teada, kas perampaneel eritub inimese rinnapiima. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Fycompa'garavi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottide fertiilsusuuringutes täheldati emasloomadel suure annuse (30 mg/kg) kasutamisel indlusperioodide pikenemist ja ebaregulaarsust; need muutused ei mõjutanud siiski fertiilsust ega loote varajast arengut. Isasloomade viljakust ravim ei mõjutanud (vt lõik 5.3). Perampaneeli mõju inimeste viljakusele ei ole kindlaks määratud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fycompa mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Perampaneel võib põhjustada pearinglust ja unisust ning võib seetõttu mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada mitte juhtida autot, käsitseda keerulisi masinaid ega tegelda teiste potentsiaalselt ohtlike tegevustega, kuni ei ole teada, kas perampaneel mõjutab nende võimet neid ülesandeid täita (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide kõikides kontrolliga ja kontrollita uuringutes manustati perampaneeli kokku 1639 patsiendile, kellest 1147 raviti 6 kuud ja 703 kauem kui 12 kuud.

Primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientide kontrolliga ja kontrollita uuringus on perampaneeli manustatud 114 patsiendile, kellest 68 raviti 6 kuud ja 36 kauem kui 12 kuud.

Ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed: partsiaalsete epilepsiahoogude kontrolliga 3. faasi kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoime tõttu ravi katkestanute osakaal 1,7% (3/172); 4,2% (18/431) ja 13,7% (35/255) patsientidest, kes olid randomiseeritud vastavalt perampaneeli kasutajate rühmadesse, kus soovitatavad annused olid vastavalt 4 mg, 8 mg ja 12 mg ööpäevas, ning 1,4% (6/442) patsientidest, kes olid randomiseeritud platseeborühma. Kõige sagedamini ($\geq 1\%$ perampaneeli koondrühmas ja rohkem kui platseebo puhul) ravi katkestamist tinginud kõrvaltoimed olid peeringlus ja unisus.

Primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientide kontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 4,9% (4/81) patsientidest, kes olid randomiseeritud perampaneeli 8 mg kasutavasse rühma, ja 1,2% (1/82) patsientidest, kes olid randomiseeritud platseeborühma. Kõige sagedamini ($\geq 2\%$ perampaneeli rühmas ja rohkem kui platseebo kasutamisel) põhjustas ravi katkestamist peeringlus.

Turuletulekujärgne kasutamine

Seoses perampaneeliga raviga on esinenud raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, sealhulgas reaktsiooni ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis on esitatud Fycompa kliiniliste uuringute ohutuse koondandmebaasi põhjal kindlaksmääratud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Kõrvaltoimed on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired		isu vähenemine isu suurenemine		
Psühhiaatrilised häired		agressiivsus viha ärevus segasus	suitsiidimõtted, suitsiidikatse, hallutsinatsioonid , psühhootiline häire	
Närvisüsteemi häired	peeringlus unisus	ataksia düsartria tasakaaluhäire ärrituvus		
Silma kahjustused		diploopia nägemise ähmastumine		
Kõrva ja labürindi häired		Vertiigo		
Seedetrakti häired		Iiveldus		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)* Stevensi-Johnson sündroom (SJS)*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu		
Üldised häired		kõnnaku häired väsimus		
Uuringud		kehakaalu tõus		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine		

* Vt lõik 4.4

Lapsed

Kliiniliste uuringute andmebaasi põhjal, millesse kuulus 196 noorukit, kes kasutasid topeltpimedates uuringutes partsiaalsete krampihoogude ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude raviks perampaneeli, oli üldine ohutusprofiil noorukitel täiskasvanute profiiliga sarnane, välja arvatud agressiivsuse osas, mida täheldati noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel.

Kliiniliste uuringute andmebaasi (hõlmas mitmekeskesuselises avatud uuringus 180 perampaneeliga ravitud lapse andmeid) põhjal oli üldine ohutusprofiil lastel sarnane noorukitel ja täiskasvanutel täheldatuga, välja arvatud unisuse, ärrituvuse, agressiivsuse ja agitatsiooni osas, mida täheldati lastel tehtud uuringus sagedamini kui noorukitel ja täiskasvanutel tehtud uuringutes.

Olemasolevad andmed laste kohta ei viidanud perampaneeli kliiniliselt olulistele toimetele kasvu- ja arenguparameetritele, sh kehakaalule, pikkusele, kilpnäärmefunktsioonile, insuliinisarnase kasvufaktori 1 (IGF-1) sisaldusele, kognitiivsele funktsioonile (hinnatuna Aldenkampi-Bakeri neuropsühholoogilise hindamisskaalaga [*Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule*, ABNAS]), käitumisele (hinnatuna laste käitumise kontrollküsimustikuga [*Child Behavior Checklist*, CBCL]) ja käelisele osavusele (hinnatuna Lafayette'i käelise osavuse plaadi katsega [*Lafayette Grooved Pegboard Test*, LGPT]). Siiski on pikaajalised toimed [üle 1 aasta] laste õppimisele, intelligentsusele, kasvule, endokriinfunktsioonile ja puberteedile praegu teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turuletuleku järel on olnud tahtliku ja juhusliku üleannustamise juhtumeid lastel, kelle perampaneeli annus oli kuni 36 mg, ja täiskasvanud patsientidel, kelle annus oli kuni 300 mg. Täheldatud kõrvaltoimete hulka kuulusid muutused vaimses seisundis, agitatsioon, agressiivne käitumine, kooma ja teadvuse taseme langus. Patsiendid taastusid jääknähtudeta.

Spetsiifiline antidoot perampaneeli toimele puudub.

Näidustatud on patsiendi üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Perampaneeli pikka poolväärtusaga arvestades võivad selle mõjud olla pikaajalised. Vähese neerukliirensi tõttu pole tõenäoliselt kasu näiteks forsseeritud diureesist, dialüüsist, hemoperfusioonist vms sekkumistest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX22

Toimemehhanism

Perampaneel on esimene oma klassi ravim, ionotroopse α -amino-3-hüdroksü-5-metüül-4-isoksasool-propioonhappe (AMPA) glutamaadi retseptori selektiivne, mittekonkureeriv antagonist postsünaptilistes neuronites. Glutamaat on kesknärvisüsteemis esmane erutusega seotud neurotransmitter, mis osaleb mitmes neuroloogilises häires, mida põhjustab neuronite üleerutumine. AMPA retseptorite aktiveerumist glutamaadi toimel peetakse enamikul juhtudel erutuse kiirete sünaptiliste ülekannete põhjuseks ajus. Perampaneel ei konkureerinud *in vitro* uuringutes AMPA-ga seondumises AMPA retseptoriga, kuid perampaneeli seondumist vähendasid mittekonkureerivad AMPA retseptori antagonistid, mis näitas, et perampaneel on mittekonkureeriv AMPA retseptori antagonist. *In vitro* inhibeeris perampaneel rakkudevahelise kaltsiumi taseme AMPA poolt indutseeritud (kuid mitte NMDA poolt indutseeritud) tõusu. *In vivo* pikendas perampaneel AMPA poolt indutseeritud epilepsiahoo mudelis oluliselt epilepsiahoo latentsust.

Perampaneeli epilepsiavastase toime täpne mehhanism inimestel ei ole täielikult teada.

Farmakodünaamilised toimed

Kolmes kliinilises efektiivsuse uuringus partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientidel tehti farmakokineetiline-farmakodünaamiline (efektiivsuse) koondanalüüs. Lisaks tehti ühes efektiivsuse uuringus farmakokineetiline-farmakodünaamiline (efektiivsuse) analüüs primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude suhtes. Mõlemas analüüsis oli perampaneeli plasmakontsentratsioon korrelatsioonis epilepsiahoogude harvenemisega.

Psühhomotoorsed näitajad

Ühekordsed ja korduvad annused 8 mg ja 12 mg halvendasid annusest sõltuvalt tervete vabatahtlike psühhomotoorseid näitajaid. Perampaneeli mõju keeruliste ülesannete täitmisele, nagu autojuhtimisvõime, lisandus alkoholi kahjulikule mõjule või võimendas seda. Psühhomotoorsete näitajate testide tulemused taastusid ravieelsele tasemele 2 nädala jooksul pärast perampaneeli annustamise lõpetamist.

Kognitiivne funktsioon

Uuringus tervete vabatahtlikega, milles hinnati perampaneeli mõju erksusele ja mälule, kasutades standardseid hindamisvahendeid, ei täheldatud perampaneeli mõju neile pärast perampaneeli ühekordsete ja korduvate annuste manustamist kuni 12 mg ööpäevas.

Noorukitest patsientide platseebkontrolliga uuringus perampaneeli kasutamisel olulisi muutusi kognitiivses funktsioonis platseeboga võrreldes ei täheldatud, mõõdetuna *Cognitive Drug Research* (CDR) süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni skooriga. Avatud jätku-uuringus pärast 52 nädalat

kestnud ravi perampaneeliga üldises CDR-süsteemi skooris olulisi muutusi ei täheldatud (vt lõik 5.1 „Lapsed“).

Lastel tehtud avatud, kontrollrühmata uuringus ei täheldatud pärast täiendavat ravi perampaneeliga (vt lõik 5.1 „Lapsed“) mingeid kognitiivse funktsiooni kliiniliselt olulisi muutusi võrreldes uuringueelsete näitajatega (hindamiseks kasutati ABNAS-i).

Erksus ja meeleolu

Perampaneeli annuses 4 kuni 12 mg ööpäevas kasutanud tervete vabatahtlike erksuse (virguse) tasemed vähenesid annusega seotud viisil. Meeleolu halvenes ainult pärast annustamist 12 mg ööpäevas; meeleolumuutused olid väikesed ja kajastasid erksuse üldist vähenemist. Perampaneeli korduvad annused 12 mg ööpäevas suurendasid ka alkoholi mõju tähelepanelikkusele ja erksusele ning suurendasid viha, segasuse ja depressiooni tasemeid, hinnatuna meeleolumuutuste profiili 5-punktilisel hindamisskaalal.

Südame elektrofüsioloogia

Perampaneel ei pikendanud QTc-intervalli selle manustamisel annustes kuni 12 mg ööpäevas ega avaldanud annusega seotud ega kliiniliselt olulist mõju QRS-i kestusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Partsiaalsed epilepsiahood

Perampaneeli efektiivsust partsiaalsete epilepsiahooegade korral hinnati kolmes lisaravi 19-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus täiskasvanud ja noorukieas patsientidega. Patsientidel esines partsiaalseid epilepsiahooe sekundaarse generaliseerumisega või ilma, mida ei õnnestunud ühe kuni kolme samaaegselt kasutatava epilepsiavastaste ravimiga piisavalt kontrolli all hoida. Patsientidel oli esinenud 6-nädalasel ravieelsel perioodil rohkem kui viis epilepsiahooe ning ükski epilepsiahooedeta periood ei olnud pikem kui 25 päeva. Neis kolmes uuringus oli patsientide epilepsia keskmine kestus ligikaudu 21,06 aastat. 85,3% kuni 89,1% patsientidest kasutas kaht või kolme samaaegset epilepsiavastast ravimit koos samaaegse uitnäarvi stimuleerimisega või ilma.

Kahes uuringus (uuringud 304 ja 305) võrreldi perampaneeli annuseid 8 ja 12 mg ööpäevas platseeboga ja kolmandas uuringus (uuring 306) võrreldi perampaneeli annuseid 2, 4 ja 8 mg ööpäevas platseeboga. Kõigis kolmes uuringus toimus pärast 6-nädalast ravieelset faasi, mille vältel määrati enne randomiseerimist kindlaks epilepsiahooegade ravieelne esinemissagedus, patsientide randomiseerimine ja tiitrimine randomiseeritud annuseni. Kõigi kolme uuringu tiitrimisfaasis alustati ravi annusega 2 mg ööpäevas ja suurendati seda üks kord nädalas 2 mg võrra ööpäevas kuni sihtannuse saavutamiseni. Patsientidel, kellel tekkisid talumatud kõrvaltoimed, võis säilitada sama annuse või vähendada annust varem talutud annuseni. Kõigis kolmes uuringus järgnes tiitrimisfaasile säilitusravi faas, mis kestis 13 nädalat ja mille vältel patsiendid kasutasid perampaneeli püsiannuses.

Kõigi uuringute koondandmete alusel oli 50% ravivastusega uuringus osalejate osakaal platseeborühmas 19%, perampaneelirühmades 4 mg 29%, 8 mg 35% ja 12 mg 35%. Perampaneeliga ravil oli statistiliselt oluline toime epilepsiahooegade esinemissageduse vähenemisele 28 päeva jooksul (ravieelsest kuni ravifaasini) võrreldes platseeborühmaga annustes 4 mg ööpäevas (uuring 306), 8 mg ööpäevas (uuringud 304, 305 ja 306) ja 12 mg ööpäevas (uuringud 304 ja 305). Koos ensüüme indutseerivate epilepsiavastaste ravimite kasutamise saavutati vähemalt 50% ravivastus 4 mg, 8 mg ja 12 mg perampaneeli rühmas vastavalt 23%, 31,5% ja 30% patsientidest; perampaneeli manustamisel koos ensüüme mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimitega oli see tulemus vastavalt 33,3%; 46,5% ja 50%. Need uuringud näitavad, et perampaneeli manustamine üks kord ööpäevas annustes 4 mg kuni 12 mg oli sellel populatsioonil lisaravina platseebost oluliselt efektiivsem.

Platseebokontrolliga uuringute andmed näitavad epilepsiahooegade kontrolli all hoidmise paranemist perampaneeli kasutamisel üks kord ööpäevas annuses 4 mg ning selle kasulikkuse suurenemist annuse suurendamisel 8 mg-ni ööpäevas. Annuse 12 mg kasutamisel ei täheldatud üldpopulatsioonis paremat efektiivsust võrreldes annusega 8 mg. Annuse 12 mg paremat efektiivsust täheldati mõnel patsiendil,

kes talusid annust 8 mg ja kellel oli kliiniline ravivastus selle annusega ebapiisav. Epilepsiahoogude esinemissageduse kliiniliselt oluline vähenemine võrreldes platseeboga saavutati juba annustamise teisel nädalal, mil patsientide päevaannus suurendati 4 mg-ni.

1,7% kuni 5,8% kliinilistes uuringutes perampaneeli kasutavatest patsientidest olid kliinilistes uuringutes 3-kuulise säilitusravi jooksul krambihoogudeta võrreldes 0%...1%-ga platseebot kasutanud patsientidest.

Avatud jätku-uuring

97% patsientidest, kes lõpetasid partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide randomiseeritud uuringud, kaasati avatud jätku-uuringusse (n = 1186). Randomiseeritud uuringus osalenud patsiendid viidi üle perampaneeli kasutamisele 16 nädala jooksul, millele järgnes pikaajaline säilitav ravi (≥ 1 aasta). Keskmise päevaannuse keskväärtsus oli 10,05 mg.

Primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised epilepsiahood

Perampaneeli kasutamist täiendava ravina 12-aastastel ja vanematel idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidel, kellel esines primaarseid generaliseerunud toonilis-kloonilisi epilepsiahooge, tõestati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (uuring 332). Kaasamistingimustele vastavad patsiendid, kes kasutasid stabiilses annuses 1 kuni 3 epilepsiavastaste ravimit ja kellel oli esinenud 8-nädalasel ravielsel perioodil vähemalt 3 primaarset generaliseerunud toonilis-kloonilist epilepsiahoogu, randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas perampaneeli või platseebot. Populatsiooni kuulus 164 patsienti (perampaneel N = 82, platseebo N = 82). Patsientide annuseid tiitriti nelja nädala jooksul sihtannuseni 8 mg ööpäevas või suurima talutava annuseni ning neid raviti tiitrimisperioodi lõpuks saavutatud viimase annusetasemega veel 13 nädalat. Raviperioodi kogukestus oli 17 nädalat. Uuringuravimit manustati üks kord ööpäevas.

Vähemalt 50% ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli säilitusravi perioodil primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidel perampaneeli rühmas (58%) oluliselt suurem kui platseebo rühmas (35,8%), $P = 0,0059$. Koos ensüüme indutseerivate epilepsiavastaste ravimite kasutamisega saavutati vähemalt 50% ravivastus 22,2% patsientidest ja perampaneeli manustamisel koos ensüüme mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimitega oli see tulemus 69,4%. Perampaneeli rühmas oli ensüüme indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid kasutavate patsientide arv väike (n = 9). 28 päeva jooksul esinenud primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude esinemissageduse mediaanne muutus protsentides tiitrimis- ja säilitusravi perioodil (kokku) võrreldes randomiseerimiseelse perioodiga oli perampaneeli rühmas suurem (-76,5%) kui platseebo kasutamisel (-38,4%), $P < 0,0001$. 3-kuulise säilitusravi jooksul vabanes 30,9% (25/81) kliinilistes uuringutes perampaneeli kasutanud patsientidest primaarsetest generaliseerunud toonilis-kloonilistest epilepsiahoogudest võrreldes 12,3%-ga (10/81) platseebot kasutanud patsientidest.

Idiopaatiliste generaliseerunud krambihoogude teised alatüübid

Perampaneeli efektiivsus ja ohutus müoklooniliste krambihoogudega patsientidel ei ole tõestatud. Kätesaadavad andmed ei ole järelduste tegemiseks piisavad.

Perampaneeli efektiivsust absaansi-tüüpi krambihoogude ravis ei ole tõestatud.

Uuringus 332 vabanes primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidest, kellel esines samaaegselt ka müokloonilisi epilepsiahooge, epilepsiahoogudest 16,7% (4/24) perampaneeli rühmas võrreldes 13%-ga (3/23) platseebo rühmas. Samaaegsete absaansi-tüüpi krambihoogudega patsientidest vabanes epilepsiahoogudest 22,2% (6/27) perampaneeli rühmas võrreldes 12,1%-ga (4/33) platseebo rühmas. Igasugustest krambihoogudest vabanes 23,5% (19/81) perampaneeli kasutanud patsientidest võrreldes 4,9%-ga (4/81) platseebot kasutanud patsientidest.

Avatud jätkufaas

Uuringu 332 lõpetanud 140 patsiendist 114 (81,4%) kaasati jätkufaasi. Randomiseerimisega uuringus osalenud patsiendid viidi 6 nädala jooksul üle perampaneeli kasutamisele, mida nad kasutasid seejärel pikaajalise säilitusravi perioodi jooksul (≥ 1 aasta). Jätkufaasis oli 73,7%-l (84/114) patsientidest sagedaim ööpäevane perampaneeli annus suurem kui 4 kuni 8 mg ööpäevas ja 16,7%-l (19/114) patsientidest oli sagedaim ööpäevane perampaneeli annus suurem kui 8 kuni 12 mg ööpäevas. Pärast

1-aastast ravi jätkufaasis täheldati 65,9% (29/44) patsientidest primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude esinemissageduse vähemalt 50% vähenemist (võrreldes nende epilepsiahoogude esinemissagedusega enne ravi alustamist perampaneeliga). Need andmed olid kooskõlas epilepsiahoogude esinemissageduse muutustega protsentides ja näitasid, et 50% ravivastuse osakaal primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude esinemissageduse osas oli aja jooksul üldjuhul stabiilne alates ligikaudu 26. nädalast kuni 2. aasta lõpuni. Kõikide epilepsiahoogude ja nende puudumise hindamisel müoklooniliste krambihoogudega võrreldes saadi aja jooksul sarnased tulemused.

Üleviimine monoterapiale

Kliinilise praktika retrospektiivses uuringus viidi 51 epilepsiaga patsienti, kellele manustati perampaneeli täiendava ravina, üle perampaneeli monoterapiale. Enamikul neist patsientidest oli varem esinenud partsiaalseid epilepsiahooge. Neist patsientidest 14 (27%) viidi järgmistel kuudel tagasi täiendavale ravile. 34 patsienti jälgiti vähemalt 6 kuu jooksul ja neist 24 patsienti (71%) jäid perampaneeli monoterapiale vähemalt 6 kuuks. Kümnet (10) patsienti jälgiti vähemalt 18 kuu jooksul ja neist 3 patsienti (30%) jäeti perampaneeli monoterapiale vähemalt 18 kuuks.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Fycompa'ga läbi viidud uuringute tulemused ravile raskesti alluva epilepsiaga laste ühe või mitme alarühma kohta (lokaliseerunud ja vanusega seotud epilepsiasündroomid) (teave noorukitel ja lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kolmes otsustavas topeltpimedas platseebokontrolliga 3. faasi uuringus osales 143 noorukit vanuses 12 kuni 18 aastat. Nendel noorukitel saavutatud ravitulemused sarnanesid täiskasvanutel saadud tulemustega.

Uuringus 332 osales 22 noorukit vanuses 12 kuni 18 aastat. Nendel noorukitel saavutatud ravitulemused sarnanesid täiskasvanutel saadud tulemustega.

19 nädalat kestnud, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, avatud jätku-faasiga uuringus (uuring 235) hinnati Fycompa lühiajalist toimet kognitiivsele funktsioonile (annusevahemik 8 kuni 12 mg üks kord ööpäevas) selle kasutamisel lisaravina 133 (Fycompa n = 85, platseebo n = 48) noorukist patsiendil vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kellel esines ebapiisavalt ravile alluvaid partsiaalseid epilepsiahooge. Kognitiivset funktsiooni hinnati *Cognitive Drug Research* (CDR) süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skooriga, mis on liitskoor ning tuletatud viiest domeenist, millega testitakse tähelepanuvõimet, tähelepanu püsivust, episoodilise sekundaarse mälu kvaliteeti, töömälu kvaliteeti ja mälu kiirust. CDR-süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skoori keskmine muutus (standardhälve) algtaasemest topeltpimedas ravi lõpuni (19 nädalat) oli platseeborühmas 1,1 (7,14) ja perampaneeli rühmas (miinus) -1,0 (8,86) ning vähimruutude keskmise ravirühmade vaheline erinevus (95% usaldusvahemik) = (miinus) -2,2 (-5,2; 0,8). Ravirühmade vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (p = 0,145). Platseebo ja perampaneeli rühma CDR-süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skoorid olid algtaasemel vastavalt 41,2 (10,7) ja 40,8 (13,0). Avatud jätku-uuringus perampaneeli kasutanud patsientidel (n = 112) oli CDR-süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skoori keskmine muutus (standardhälve) algtaasemest kuni avatud ravi lõpuni (52 nädalat) (miinus) -1,0 (9,91). See ei olnud statistiliselt oluline (p = 0,96). Pärast kuni 52 nädalat kestnud ravi perampaneeliga (n = 114) toimet luude kasvule ei täheldatud. Toimeid kehakaalule, kehapiikkusele ja seksuaalsele arengule täheldati pärast kuni 104 nädalat kestnud ravi (n = 114).

Avatud, kontrollrühmata uuringus (uuring 311) hinnati täiendava ravina kasutatava perampaneeli ekspositsiooni-efektiivsuse seost 180 ebapiisava ravivastusega, partsiaalsete krambihoogude või primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega lapsel (vanuses 4...11 aastat). Ravimit tiitriti 11 nädala jooksul järgmiselt: patsientidel, kes ei võtnud samaaegselt CYP3A indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid (karbamasepiin, okskarbasetiin, eslikarbasetiin ja fenütoiin), kuni eesmärgiks seatud annuseni 8 mg ööpäevas või maksimaalse talutava annuseni (mitte üle 12 mg ööpäevas), ja patsientidel, kes võtsid samaaegselt CYP3A indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid, kuni eesmärgiks seatud annuseni 12 mg ööpäevas või maksimaalse talutava annuseni (mitte

üle 16 mg ööpäevas). Perampaneeli tiitritud lõppannust hoiti samal tasemel 12 nädala jooksul (ekspositsiooni kogukestus 23 nädalat) kuni põhiuuringu lõppemiseni. Jätku-uuringusse kaasatud patsientidel, keda raviti täiendavalt veel 29 nädalat, oli ekspositsiooni kogukestus 52 nädalat.

Kõigil partsiaalsete krambihoogudega patsientidel (n = 148 patsienti) oli pärast 23-nädalast ravi perampaneeliga krambihoogude esinemissageduse muutuse mediaan 28 päeva kohta -40,1%, 46,6% (n = 69/148) patsientidest oli ravivastuse saavutanute osakaal 50% ja suurem ning krambihoogudeta patsientide osakaal oli 11,5% (n = 17/148). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 108 patsienti, -69,4%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 62,0%, n = 67/108) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 13,0%, n = 14/108), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga.

Nende partsiaalsete krambihoogudega patsientide alarühmas, kellel esinesid sekundaarsed generaliseerunud krambihood (n = 54 patsienti), olid need väärtused sekundaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude puhul vastavalt -58,7%, 64,8% (n = 35/54) ja 18,5% (n = 10/54). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 41 patsienti, -73,8%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 80,5%, n = 33/41) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 24,4%, n = 10/41), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga.

Primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega patsientidel (n = 22 patsienti, kellest 19 patsienti olid 7...< 12-aastased ja 3 patsienti 4...< 7 aastased), oli krambihoogude esinemissageduse muutuse mediaan 28 päeva kohta -69,2%, 63,6% (n = 14/22) patsientidest oli ravivastuse saavutanute osakaal 50% või suurem ning krambihoogudeta patsientide osakaal oli 54,5% (n = 12/22). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 13 patsienti, -100,0%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 61,5%, n = 8/13) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 38,5%, n = 5/13), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest patsientide arv on väga väike.

Sarnased tulemused saavutati idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidel, kellel esinesid primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood (n = 19 patsienti, kellest 17 patsienti olid 7...< 12-aastased ja 2 patsienti 4...< 7 aastased); need väärtused olid vastavalt -56,5%, 63,2% (n = 12/19) ja 52,6% (n = 10/19). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 11 patsienti, -100,0%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 54,5%, n = 6/11) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 36,4%, n = 4/11), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest patsientide arv on väga väike.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Perampaneeli farmakokineetikat on uuritud tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel (vanusevahemik 18 kuni 79 aastat), partsiaalsete epilepsiahoogudega ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega täiskasvanutel, noorukitel ja lastel, Parkinsoni tõvega täiskasvanutel, diabeetilise neuropaatiaga täiskasvanutel, hulgiskleroosiga täiskasvanutel ja maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Imendumine

Perampaneel imendub pärast suukaudset manustamist kergesti, ilma märgatava esmase metabolismita. Perampaneeli tablettide manustamine koos suure rasvasisaldusega toidukorraga perampaneeli maksimaalset kontsentratsiooni plasmal (C_{max}) ega kogukontsentratsiooni (AUC_{0-inf}) ei mõjutanud. t_{max} saabus ligikaudu 1 tund hiljem kui tühja kõhuga annustamisel.

Jaotumine

In vitro uuringute andmed näitavad, et perampaneel seondub ligikaudu 95% ulatuses plasmavalkudega.

In vitro uuringud näitavad, et perampaneel ei ole orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 ja 1B3 (OATP1B1, OATP1B3), orgaaniliste anioonide transporterite (OAT) 1, 2, 3 ja 4, orgaaniliste kationide transporterite (OCT) 1, 2 ja 3 ega väljavoolu transporterite P-glükoproteiini ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat ega oluline inhibiitor.

Biotransformatsioon

Perampaneel metaboliseerub ulatuslikult esmase oksüdatsiooni ja seejärel toimuva glükuronidatsiooni teel. Perampaneeli metabolismi vahendab eelkõige CYP3A4, lähtudes kliinilise uuringu tulemustest, milles tervetele uuringus osalejatele manustati radiomärgistusega perampaneeli, ja mida toetavad *in vitro* uuringud, milles kasutati rekombinantseid inimese CYP-ensüüme ja inimese maksa mikrosoome.

Pärast radioaktiivse märgistusega perampaneeli manustamist leiti plasmast ainult perampaneeli metaboliitide jälgi.

Eritumine

Pärast radioaktiivse märgistusega perampaneeli annuse manustamist 8 tervele täiskasvanud või eakale uuringus osalejale leiti ligikaudu 30% eritunud radioaktiivsusest uriinist ja 70% väljaheitest. Uriinis ja väljaheites sisaldunud radioaktiivsus koosnes põhiliselt oksüdatiivsetest ja konjugeeritud metaboliitidest. Üheksateistkümnelt 1. faasi uuringu koondandmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemusena oli perampaneeli keskmine $t_{1/2}$ 105 tundi. Annustamisel koos tugevatoimelise CYP3A indutseerija karbamasepiiniga oli keskmine $t_{1/2}$ 25 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Analüüsid populatsiooni farmakokineetika koondandmeid kahekümnest 1. faasi uuringust tervetel uuritavatel, kes said perampaneeli annusevahemikus 0,2...36 mg kas ühes või mitmes annuses, ühest 2. faasi ja viiest 3. faasi uuringust partsiaalsete krambihoogudega patsientidel, kes said perampaneeli annusevahemikus 2...16 mg ööpäevas, ja kahest 3. faasi uuringust primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega patsientidel, kes said perampaneeli annusevahemikus 2...14 mg ööpäevas, leiti lineaarne seos annuse ja perampaneeli plasmakontsentratsioonide vahel.

Erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Perampaneeli farmakokineetikat pärast ühekordse 1 mg annuse manustamist hinnati 12 patsiendil, kellel oli kerge ja mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus (vastavalt Child-Pugh A ja B) võrreldes 12 terve sarnaste demograafiliste andmetega uuringus osalejaga. Mitteseondunud perampaneeli keskmine kliirens kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli 188 ml/min vs 338 ml/min kontrollrühmas, ning mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli see 120 ml/min vs 392 ml/min kontrollrühmas. Võrreldes tervete uuringus osalejatega oli kerge (306 h vs 125 h) ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (295 h vs 139 h) patsientidel $t_{1/2}$ pikem.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel ei ole perampaneeli farmakokineetikat formaalselt uuritud. Perampaneel elimineerub peaaegu täielikult metabolismi teel, millele järgneb metaboliitide kiire eritumine; plasmas võib täheldada ainult perampaneeli metaboliitide jälgi. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kreatiini kliirensid olid 39...160 ml/min ja perampaneeli kasutati kuni 12 mg ööpäevas, ei mõjutanud partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis kreatiini kliirens perampaneeli kliirensit. Platseebokontrolliga

kliinilises uuringus perampaneeli kuni 8 mg ööpäevas kasutanud primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ravieelne kreatiniini kliirens perampaneeli kliirensit ei mõjutanud.

Sugu

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus perampaneeli kasutati partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientidel kuni 12 mg ööpäevas ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidel kuni 8 mg ööpäevas, oli populatsiooni farmakokineetilises analüüsis perampaneeli kliirens naistel (0,54 l/h) 18% väiksem kui meestel (0,66 l/h).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Partsiaalsete epilepsiahoogudega (vanuses 12 kuni 74 aastat) patsientide ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega (vanuses 12 kuni 58 aastat) patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, kus perampaneeli kasutati kuni 8 või 12 mg ööpäevas, vanuse olulist mõju perampaneeli kliirensile ei leitud. Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Lapsed

Analüüsides populatsiooni farmakokineetika koondandmeid laste kohta vanuses 4...11 aastat, ≥ 12 -aastaste noorukite ja täiskasvanute kohta, kiirenes perampaneeli kliirens kehakaalu suurenemisel. Seetõttu tuleb 4...11-aastastel lastel kehakaaluga < 30 kg annust kohandada (vt lõik 4.2).

Ravimite koostoime uuringud

Ravimite koostoimete hindamine in vitro

Ravimit metaboliseeriva ensüümi inhibeerimine

Perampaneelil (30 $\mu\text{mol/l}$) oli inimese maksa mikrosoomides maksa tähtsamatest CYP- ja UGT-ensüümidest nõrk inhibeeriv toime CYP2C8-le ja UGT1A9-le.

Ravimit metaboliseeriva ensüümi indutseerimine

Võrreldes positiivse kontrolliga (sealhulgas fenobarbitaal, rifampitsiin), indutseeris perampaneel inimese hepatotsüütide söötmes maksa tähtsamate CYP- ja UGT-ensüümide seas nõrgalt ensüüme CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) ja CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Rottide fertiilsusuuringutes täheldati emasloomadel maksimaalse talutava annuse (30 mg/kg) kasutamisel indlusperioodide pikenemist ja ebaregulaarsust; need muutused ei mõjutanud siiski fertiilsust ega loote varajast arengut. Toime isasloomade fertiilsusele puudus.

Eritumist rinnapiima mõõdeti rottidel 10 päeva möödumisel poegimisest. Maksimaalne tase saavutati ühe tunniga ning see ületas 3,65-kordselt taset vereplasmas.

Rottide sünnieelsele -a -järgsele arengule avalduva toksilisuse uuringutes täheldati emasloomale toksiliste annuste korral ebanormaalseid poegimis- ja imetamistingimusi ning surnult sündinud järglaste osakaalu kasvu. Järglaste käitumuslikku ega reproduktiivset arengut see ei mõjutanud, kuid teatavates füüsilise arengu parameetrites ilmnas mahajäämused, mis on tõenäoliselt perampaneeli farmakoloogiast tulenev sekundaarne toime kesknärvisüsteemile. Ülekandumine platsenta kaudu oli suhteliselt vähene; lootes avastati 0,09% manustatud annusest või vähem.

Mittekliinilised uuringud ei ole näidanud perampaneeli genotoksilisust ega potentsiaalset kartsinogeensust. Maksimaalsete talutavate annuste manustamisel rottidele ja ahvidele tekkisid farmakoloogilisest toimest tulenevad kliinilised nähud kesknärvisüsteemis ja vähenes kehamass. Otseselt perampaneelist põhjustatud muutusi kliinilises patoloogias ega histopatoloogias ei esinenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Fycompa 2 mg, 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sisu

laktoosmonohüdraat
väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
povidoon K-29/32
magneesiumstearaat (E470b)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sisu

laktoosmonohüdraat
väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
povidoon K-29/32
mikrokristalliline tselluloos
magneesiumastearaat (E470b)

Fycompa 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos 2910
talk
makrogool 8000
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)

Fycompa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos 2910
talk
makrogool 8000
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Fycompa 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos 2910
talk
makrogool 8000
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Fycompa 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos 2910

talk

makrogool 8000

titaandioksiid (E171)

punane raudoksiid (E172)

must raudoksiid (E172)

Fycompa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos 2910

talk

makrogool 8000

titaandioksiid (E171)

kollane raudoksiid (E172)

FD&C sinine nr 2 / indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

Fycompa 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos 2910

talk

makrogool 8000

titaandioksiid (E171)

FD&C sinine nr 2 / indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid/alumiiniumblistrid

Fycompa 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis ainult 7 tk esimeseks annustamispäevaks, 28 ja 98 tk

Fycompa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

4 mg – pakendis 7, 28, 84 ja 98 tk

Fycompa 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid

6 mg – pakendis 7, 28, 84 ja 98 tk

Fycompa 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

8 mg – pakendis 7, 28, 84 ja 98 tk

Fycompa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

10 mg – pakendis 7, 28, 84 ja 98 tk

Fycompa 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid

12 mg – pakendis 7, 28, 84 ja 98 tk

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Saksamaa

e-post: medinfo_de@eisai.net

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/776/001-023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 0,5 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 0,5 mg perampaneeli.

Üks 340 ml pudel sisaldab 170 mg perampaneeli

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 175 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Valge kuni valkjass suspensioon

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- sekundaarsete generaliseerunud krampihogudega või ilma esinevate partsiaalsete krampihogude korral 4-aastastele ja vanematele patsientidele;
- primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihogude korral 7-aastastele ja vanematele idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fycompa't tuleb tiitrida olenevalt patsiendi individuaalsest ravivastusest, et oleks tagatud efektiivsuse ja taluvuse optimaalne vahekord.

Perampaneeli suspensiooni tuleb võtta suukaudselt üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

Seda võib võtta koos toiduga või ilma, kuid soovitatavalt alati samadel tingimustel. Tableti ja suspensiooni vahel vahetamisega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Arst peab määrama kehakaalu ja annuse järgi kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse. Saadaval on perampaneeli muud ravimvormid, sh suukaudne suspensioon.

Partsiaalsed epilepsiahood

Perampaneel on osutunud partsiaalsete epilepsiahogude efektiivseks raviks annustes 4 mg ööpäevas kuni 12 mg ööpäevas.

Järgmises tabelis on kokkuvõtlikult esitatud annustamissoovitused täiskasvanutele, noorukitele ning 4-aastastele ja vanematele lastele. Täpsemad andmed on esitatud tabelis.

	Täiskasvanud / noorukid (12-aastased ja vanemad)	Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga		
		≥ 30 kg	20...< 30 kg	< 20 kg
Soovitatav algannus	2 mg ööpäevas	2 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitatav säilitusannus	4...8 mg ööpäevas	4...8 mg ööpäevas	4...6 mg ööpäevas	2...4 mg ööpäevas
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	0,5 mg ööpäevas (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitatav maksimaalne annus	12 mg ööpäevas	12 mg ööpäevas	8 mg ööpäevas	6 mg ööpäevas

Täiskasvanud, ≥ 12-aastased noorukid

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg (4 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas) kuni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada 2 mg võrra ööpäevas (4 ml ööpäevas) maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga ≥ 30 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg (4 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas) kuni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada 2 mg võrra ööpäevas (4 ml ööpäevas) maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga 20 kg...< 30 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg (2 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas) kuni 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada 1 mg võrra ööpäevas (2 ml ööpäevas) maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (4...11-aastased) kehakaaluga < 20 kg

Fycompa[®] ga ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg (2 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas) kuni 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada 0,5 mg võrra ööpäevas (1 ml ööpäevas) maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood

Perampaneel on primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihooegade ravis osutunud efektiivseks annustes kuni 8 mg ööpäevas.

Järgmises tabelis on kokkuvõtlikult esitatud annustamissoovitused täiskasvanutele, noorukitele ning 7-aastastele ja vanematele lastele. Täpsemad andmed on esitatud tabelis.

	Täiskasvanud / noorukid (12-aastased ja vanemad)	Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga		
		≥ 30 kg	20...< 30 kg	< 20 kg
Soovitav algannus	2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas)	2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas)	1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas)	1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas)
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitav säilitusannus	Kuni 8 mg ööpäevas (kuni 16 ml ööpäevas)	4...8 mg ööpäevas (8...16 ml ööpäevas)	4...6 mg ööpäevas (8...12 ml ööpäevas)	2...4 mg ööpäevas (4...8 ml ööpäevas)
Tiitrimine (järkjärguline)	2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)	0,5 mg ööpäevas (1 ml ööpäevas) (mitte sagedamini kui ühe nädala tagant)
Soovitav maksimaalne annus	12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas)	12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas)	8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas)	6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas)

Täiskasvanud, ≥ 12-aastased noorukid

Fycompa[®] ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg (4 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni kuni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada kuni 12 mg-ni ööpäevas (24 ml ööpäevas), mis võib olla mõnedel patsientidel efektiivne (vt lõik 4.4). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga ≥ 30 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 2 mg (4 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas) kuni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada 2 mg võrra ööpäevas (4 ml ööpäevas) maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga 20 kg... < 30 kg

Fycompa'gaa ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg (2 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas) kuni 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada 1 mg võrra ööpäevas (2 ml ööpäevas) maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Lapsed (7...11-aastased) kehakaaluga < 20 kg

Fycompa'ga ravi tuleb alustada annuses 1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas). Annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 1 mg (2 ml) võrra (kas kord nädalas või iga 2 nädala järel olenevalt allpool kirjeldatud kaalutlustest seoses poolväärtusajaga) kuni säilitusannuseni 2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas) kuni 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja annuse 4 mg ööpäevas (8 ml ööpäevas) taluvusest võib annust suurendada 0,5 mg võrra ööpäevas (1 ml ööpäevas) maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis ei lühenda perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 2-nädalaste intervallidega. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis lühendavad perampaneeli poolväärtusaega (vt lõik 4.5), tuleb annust tiitrida mitte sagedamini kui 1-nädalaste intervallidega.

Ravi lõpetamine

Soovitav on ravi lõpetada järk-järgult, et krambihooegade taastekke tõenäosust võimalikult vähendada. Perampaneeli pika poolväärtusaja ja sellele järgneva plasmakontsentratsioonide aeglase vähenemise tõttu võib selle kasutamise siiski järsku lõpetada, kui see on tingimata vajalik.

Vahelejäänud annused

Ühe annuse vahelejätmisel: perampaneeli pika poolväärtusaja tõttu peab patsient ootama ja võtma oma järgmise annuse ettenähtud ajal.

Kui on vahele jäänud rohkem kui 1 annus pidevalt pikema perioodi jooksul, mis siiski ei ületa 5 poolväärtusaega (3 nädalat patsientidel, kes ei kasuta perampaneeli metabolismi indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid, 1 nädal patsientidel, kes kasutavad perampaneeli metabolismi indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid (vt lõik 4.5)), tuleb kaaluda ravi jätkamist viimaselt annusetasemelt.

Kui patsient on katkestanud perampaneeli kasutamise püsivalt perioodiks, mis ületab 5 poolväärtusaega, on soovitatav järgida eespool esitatud algseid annustamissoovitusi.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Fycompa epilepsia raviks kasutamise kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks võimalikke erinevusi nende ravivastuses võrreldes nooremate patsientidega. Ohutuslase teabe analüüs perampaneeliga ravitava 905 eaka patsiendi kohta (topeltpimedates uuringutes teistel, mitte epilepsiaga seotud näidustustel) ohutusprofiilis vanusega seotud erinevusi ei esinenud. Koos vanusega seotud erinevuste puudumisega perampaneeli plasmakontsentratsioonides näitavad need tulemused, et annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Perampaneeli kasutamisel eakatel peab olema ettevaatlik, võttes arvesse ravimite võimalikke koostoimeid mitme ravimiga ravitavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole ravimit soovitatav kasutada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb annuse suurendamisel lähtuda kliinilisest ravivastusest ja taluvusest. Neil patsientidel võib alustada 2 mg (4 ml) annusest. Annuseid tuleb tiitrida 2 mg (4 ml) kaupa mitte kiiremini kui üks kord iga 2 nädala järel, lähtudes taluvusest ja efektiivsusest.

Kerge ja mõõduka kahjustusega patsientidel ei tohi perampaneeli annus ületada 8 mg.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimit soovitatav kasutada.

Lapsed

Perampaneeli ohutus ja efektiivsus partsiaalsete krampihoogude näidustusel lastel vanuses kuni 4 aastat või primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude näidustusel lastel vanuses kuni 7 aastat ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Fycompa on suukaudseks kasutamiseks.

Ettevalmistamine: ravimi karbis sisalduv pudelisse surutav adapter tuleb suruda enne kasutamist kindlalt pudeli kaelasse, kuhu see peab jääma kogu pudeli kasutusaja jooksul. Suusüstal tuleb sisestada pudelisse surutavasse adapterisse ja annus tuleb võtta välja alaspidi keeratud pudelist. Pärast iga kasutamist tuleb kork tagasi peale panna. Kork mahub õigesti peale, kui pudelisse surutav adapter on omal kohal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enesetapukavatsused

Eri näidustustel epilepsiaavastaste ravimitega ravitud patsientidel on esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine perampaneeli kasutamisel välistatud.

Seetõttu tuleb patsiente (lapsed, noorukid ja täiskasvanud) jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb

soovitada enesetapakavatsustele ja enesetapuga seotud käitumisele viitavate märkide tekkimisel pidada nõu arstiga.

Rasked kutaansed kõrvaltoimed

Seoses perampaneeliga raviga on esinenud raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, sealhulgas ravimireaktsiooni koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom – *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja Stevensi-Johnsoni sündroom, mis võivad olla eluohtlikud või surmaga lõppeda (esinemissagedus teadmata; vt lõik 4.8).

Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsiente teavitada rasketele kutaansetele kõrvaltoimetele iseloomulikest tunnustest ja sümptomitest ja jälgida hoolikalt nahareaktsioonide suhtes.

DRESS-sündroomi sümptomid on tavaliselt muu hulgas (kuigi mitte ainult) palavik, lööve koos muu elundisüsteemi haaratusega, lümfadenopaatia, maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded ja eosinofiilia.

Tuleb märkida, et ülitundlikkuse varased nähud, näiteks palavik või lümfadenopaatia, võivad tekkida ka ilma lööbeta.

SJS-i sümptomid on tüüpiliselt muu hulgas naha irdumine (epidermise nekroos / villid) < 10%, erütematoosne nahk (laatonud), kiire progresseerumine, valulikum atüüpilised märklauasarnased laiaulatuslikud kolded ja/või purpursed laigud või laiaulatuslik erüteem (laatonud), enam kui kahe limaskesta bulloosne/erosiivne haaratus.

Neile reaktsioonidele viitavate tunnuste või sümptomite tekkimisel tuleb perampaneeli kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda (vajaduse korral) alternatiivse ravimi kasutamist.

Juhul kui patsiendil on perampaneeli kasutamisel tekkinud tõsine reaktsioon, nt SJS või DRESS, ei tohi perampaneeliga ravi sellel patsiendil enam kunagi uuesti alustada.

Absaansi-tüüpi krambihood ja müokloonilised krambihood

Idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidel esinevad kaks kõige levinumat hootüüpi on absaansi-tüüpi krambihood ja müokloonilised krambihood. Teadaolevalt kutsuvad teised epilepsiavastased ravimid nimetatud hooge esile või raskendavad nende kulgu. Müoklooniliste krambihoogude ja absaansi-tüüpi krambihoogudega patsiente tuleb Fycompa'ga ravi ajal jälgida.

Närvisüsteemi häired

Perampaneel võib põhjustada peeringlust ja unisust ning võib seetõttu mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.7).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Fycompa võib annuses 12 mg ööpäevas vähendada progestageenseid aineid sisaldavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust; sellisel juhul on soovitatav kasutada Fycompa'ga ravi ajal täiendavaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Kukkumised

Kukkumiste oht näib suurenevat, eriti eakatel; selle põhjus ei ole teada.

Agressiivsus, psühhootiline häire

Perampaneeliga ravi saavatel patsientidel on esinenud agressiivsust, vaenulikkust ja ebatavalist käitumist. Kliinilistes uuringutes perampaneeliga ravitud patsientidel esines agressiivsust, viha,

ärrituvust ja psühhootilist häiret suuremate annuste korral sagedamini. Enamik teatatud juhtudest olid kas kerge või mõõduka raskusastmega ja patsiendid paranesid kas spontaanselt või annuse kohandamisel. Mõnel patsiendil (perampaneeli kliinilistes uuringutes < 1%) täheldati siiski teiste vigastamise mõtteid, füüsilisi kallaletunge või ähvardavat käitumist. Patsientidel on teatatud tapmismõtete esinemisest. Patsientidele ja hooldajatele tuleb anda nõu teatada meeleolu või käitumismustrite olulistest muutustest kohe tervishoiutöötajale. Nende sümptomite tekkimisel tuleb perampaneeli annust vähendada ja raskete sümptomite korral kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 4.2).

Võimalik kuritarvitamine

Kui patsiendil on esinenud ainete kuritarvitamist, tuleb olla ettevaatlik ja jälgida patsienti perampaneeli kuritarvitamise sümptomite suhtes.

CYP 3A-d indutseerivate epilepsiavastaste ravimite samaaegne kasutamine

Kui patsientidele manustati samaaegselt CYP 3A-d indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid (karbamasepiin, fenütoiin, okskarbazepiin), oli pärast fikseeritud annuses perampaneeli lisamist raviskeemi ravivastuse esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said samaaegselt ensüümi mitteindutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid. Patsiendi üleviimisel mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimite samaaegselt kasutamisele ensüüme indutseerivate ravimite kasutamisele ja vastupidi tuleb jälgida patsiendi ravivastust. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada või vähendada korraga 2 mg võrra (vt lõik 4.2).

Muud samaaegselt kasutatavad tsütokroomi P450 indutseerivad või inhibeerivad (mitteepilepsia)ravimid

Tsütokroomi P450 indutseerivate või inhibeerivate ravimite lisamisel või ärajätmisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida taluvuse ja kliinilise ravivastuse suhtes, sest perampaneeli tasemed vereplasmas võivad väheneda või suurened; perampaneeli annust võib osutuda vajalikuks vastavalt kohandada.

Maksatoksilisus

Perampaneeli kasutamisel kombinatsioonis muude epilepsiavastaste ravimitega on teatatud maksatoksilisuse juhtudest (peamiselt maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest). Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise täheldamisel tuleb kaaluda maksafunktsiooni jälgimist.

Abiained

Fruktoositalumatus

Fycompa sisaldab sorbitooli (E420), üks ml Fycompa't sisaldab 175 mg sorbitooli.

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Fycompa suukaudse suspensiooni kasutamisel koos teiste sorbitooli sisaldavate epilepsiavastaste ravimitega tuleb olla ettevaatlik, sest kokku rohkem kui 1 grammi sorbitooli võtmine võib mõningate ravimite imendumist halvendada.

Bensoehape (E210) ja naatriumbensoaat (E211)

Fycompa sisaldab bensoehapet (E210) ja naatriumbensoaati (E211), üks ml Fycompa't sisaldab < 0,005 mg bensoehapet ja 1,1 mg naatriumbensoaati.

Bensoehape ja bensoaadid võivad bilirubiini albumiinist eemale tõrjuda. Albumiiniga seondumata bilirubiini sisalduse tõus veres suurendab neonataalse ikteruse teket, mis võib areneda kernikteruseks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fycompa't ei loeta tsütokroomi P450 ega UGT ensüümide tugevaks indutseerijaks ega inhibeerijaks (vt lõik 5.2).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Tervetel naistel vähendas Fycompa selle kasutamisel annuses 12 mg (kuid mitte 4 või 8 mg ööpäevas) 21 päeva jooksul samaaegselt suukaudse kombineeritud rasestumisvastase ravimiga levonorgestreeli kontsentratsiooni (keskmine C_{max} -väärtus ja AUC vähenesid mõlemad 40% võrra). Fycompa 12 mg ei mõjutanud etinüülestradioli AUC-väärtusi, kuid C_{max} vähenes 18%. Seetõttu tuleb naistel, kes vajavad Fycompa't 12 mg ööpäevas, võtta arvesse progestageenseid aineid sisaldavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse võimalikku vähenemist ja kasutada täiendavat usaldusväärset meetodit (emakasisest vahendit, kondoomi) (vt lõik 4.4).

Fycompa koostoimed teiste epilepsiavastaste ravimitega

Fycompa võimalikke koostoimeid teiste epilepsiavastaste ravimitega hinnati kliinilistes uuringutes. Fycompa (kuni 12 mg üks kord ööpäevas) toimet teiste epilepsiavastaste ravimite farmakokineetikale hinnati partsiaalsete epilepsiahoogudega noorukitel ja täiskasvanud patsientidel tehtud kolme 3. faasi uuringu koondandmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal. Samaaegselt manustatavate teiste epilepsiavastaste ravimite toimet perampaneeli kliirensile hinnati teises, tervetel vabatahtlikel tehtud kahekümne 1. faasi uuringu (Fycompa annus kuni 36 mg) ja partsiaalsete krampihoogudega või primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega lastel, noorukitel ning täiskasvanutel tehtud ühe 2. faasi uuringu ning kuue 3. faasi uuringu (Fycompa annus kuni 16 mg üks kord ööpäevas) koondandmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal. Nende koostoimete mõju keskmisele püsikontsentratsioonile on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis.

Samaaegselt kasutatav epilepsiavastane ravim	Epilepsiavastase ravimi mõju Fycompa kontsentratsioonile	Fycompa mõju epilepsiavastase ravimi kontsentratsioonile
Karbamasepiin	3-kordne vähenemine	< 10% vähenemine
Klobasaam	Mõju puudub	< 10% vähenemine
Klonasepaam	Mõju puudub	Mõju puudub
Lamotrigiin	Mõju puudub	< 10% vähenemine
Levetiratsetaam	Mõju puudub	Mõju puudub
Okskarbasepiin	2-kordne vähenemine	35% suurenemine ¹⁾
Fenobarbitaal	20% vähenemine	Mõju puudub
Fenütoiin	2-kordne vähenemine	Mõju puudub
Topiramaat	20% vähenemine	Mõju puudub
Valproehape	Mõju puudub	< 10% vähenemine
Zonisamiid	Mõju puudub	Mõju puudub

1) Aktiivset metaboliiti monohüdroksükarbasepiini ei hinnatud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsiandmeil suurenes partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientidel ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidel Fycompa kogukliirens manustamisel koos karbamasepiiniga (3-kordselt) ja fenütoiiniga või okskarbasepiiniga (2-kordselt), mis on ainevahetusega seotud ensüümide teadaolevad indutseerijad (vt lõik 5.2). Seda toimet tuleb nende epilepsiavastaste ravimite lisamisel patsiendi raviskeemile ja nendega ravi lõpetamisel arvesse võtta. Klonasepaam, levetiratsetaam, fenobarbitaal, topiramaat, zonisamiid, klobasaam, lamotrigiin ega valproehape ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet Fycompa kliirensile.

Partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud Fycompa mõju klonasepaami, levetiratsetaami, fenobarbitaali, fenütoiini, topiramaadi, zonisamiidi,

karbamasepiini, klobasaami, lamotrigiini ja valproehappe kliirensile suurima hinnatud perampaneeli annuse (12 mg ööpäevas) korral kliiniliselt oluline.

Perampaneel vähendas okskarbasepiini kliirensit 26%. Okskarbasepiin metaboliseerub kiiresti tsütosooli reduktaasi ensüümi toimel aktiivseks metaboliidiks monohüdroksükarbasepiiniks. Perampaneeli toime monohüdroksükarbasepiini kontsentratsioonidele ei ole teada.

Perampaneeli annustatakse olenevalt kliinilisest toimest, arvestamata teisi epilepsiavastaste ravimeid.

Perampaneeli toime CYP3A substraatidele

Tervetel uuringus osalejatel vähendas Fycompa (6 mg üks kord ööpäevas 20 päeva jooksul) midasolaami AUC-d 13%. Midasolaami (või teiste spetsiifiliste CYP3A substraatide) kontsentratsiooni suuremat vähenemist Fycompa suuremate annuste korral ei saa välistada.

Tsütokroomi P450 indutseerijate toime perampaneeli farmakokineetikale

Tugevad tsütokroomi P450 indutseerijad, näiteks rifampitsiin ja naistepuna, eeldatavalt vähendavad perampaneeli kontsentratsioone ning reaktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonide potentsiaalset suurenemist nende toimel ei saa välistada. Felbamaat vähendas ravimite kontsentratsioone ja võib vähendada ka perampaneeli plasmakontsentratsioone.

Tsütokroomi P450 inhibiitorite toime perampaneeli farmakokineetikale

Tervetel uuringus osalejatel suurendas CYP3A4 inhibiitor ketokonasool (400 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) perampaneeli AUC-d 20% ja pikendas perampaneeli poolväärtusaega 15% (67,8 tundi vs 58,4 tundi). Tugevamaid toimeid ei saa välistada perampaneeli kasutamisel koos ketokonasoolist pikema poolväärtusajaga CYP3A inhibiitoriga või pikemaajalisel ravimisel inhibiitoriga.

Levodopa

Fycompa (4 mg üks kord ööpäevas 19 päeva jooksul) tervetel vabatahtlikel levodopa C_{max} -i ega AUC-d ei mõjutanud.

Alkohol

Perampaneeli mõju tähelepanelikkust ja erksust nõudvatele tegevustele, näiteks autojuhtimisvõimele, lisandus alkoholi toimele või võimendas seda, nagu leiti farmakodünaamilise koostoime uuringus tervete vabatahtlikega. Perampaneeli korduvad annused 12 mg ööpäevas suurendasid viha, segasust ja depressiooni, hinnatuna meeleoluseisundi profiili 5-punktilise hindamisskaalaga (vt lõik 5.1). Neid mõjusid võib näha ka Fycompa kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Noorukite (≥ 12 aastased) ja laste (4...11-aastased) populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei leitud täiskasvanutega võrreldes märkimisväärseid erinevusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised ja kontratseptsioon meestel ja naistel

Fycompa't ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui see on tingimata vajalik. Fycompa võib vähendada progestageenseid aineid sisaldavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu on soovitatav kasutada täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Perampaneeli kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita teratogeenset toimet rottidele või küülikutele, kuid rottidel täheldati kahjulikku toimet lootele emasloomale toksilistes annustes (vt lõik 5.3). Fycompa't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Uuringud imetavate rottidega näitasid perampaneeli ja/või selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lähemalt lõik 5.3). Ei ole teada, kas perampaneel eritub inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitumise katkestamine või Fycompa'ga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottide fertiilsuuringutes täheldati emasloomadel suure annuse (30 mg/kg) kasutamisel indlusperioodide pikenemist ja ebaregulaarsust; need muutused ei mõjutanud siiski fertiilsust ega loote varajast arengut. Isasloomade viljakust ravim ei mõjutanud (vt lõik 5.3). Perampaneeli mõju inimeste viljakusele ei ole kindlaks määratud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fycompa mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Perampaneel võib põhjustada peeringlust ja unisust ning võib seetõttu mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada mitte juhtida autot, käsitseta keerulisi masinaid ega tegelda teiste potentsiaalselt ohtlike tegevustega, kuni ei ole teada, kas perampaneel mõjutab nende võimet neid ülesandeid täita (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide kõikides kontrolliga ja kontrollita uuringutes manustati perampaneeli kokku 1639 patsiendile, kellest 1147 raviti 6 kuud ja 703 kauem kui 12 kuud.

Primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientide kontrolliga ja kontrollita uuringus on perampaneeli manustatud 114 patsiendile, kellest 68 raviti 6 kuud ja 36 kauem kui 12 kuud.

Ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed: partsiaalsete epilepsiahoogude kontrolliga 3. faasi kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoime tõttu ravi katkestanute osakaal 1,7% (3/172); 4,2% (18/431) ja 13,7% (35/255) patsientidest, kes olid randomiseeritud vastavalt perampaneeli kasutajate rühmadesse, kus soovitatavad annused olid vastavalt 4 mg, 8 mg ja 12 mg ööpäevas, ning 1,4% (6/442) patsientidest, kes olid randomiseeritud platseeborühma. Kõige sagedamini ($\geq 1\%$ perampaneeli koondrühmas ja rohkem kui platseebo puhul) ravi katkestamist tinginud kõrvaltoimed olid peeringlus ja unisus.

Primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientide kontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 4,9% (4/81) patsientidest, kes olid randomiseeritud perampaneeli 8 mg kasutavasse rühma, ja 1,2% (1/82) patsientidest, kes olid randomiseeritud platseeborühma. Kõige sagedamini ($\geq 2\%$ perampaneeli rühmas ja rohkem kui platseebo kasutamisel) põhjustas ravi katkestamist peeringlus.

Turuletulekujärgne kasutamine

Seoses perampaneeliga raviga on esinenud raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, sealhulgas reaktsiooni ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis on esitatud Fycompa kliiniliste uuringute ohutuse koondandmebaasi põhjal kindlaksmääratud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Kõrvaltoimed on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired		isu vähenemine isu suurenemine		
Psühhiaatrilised häired		Agressiivsus viha ärevus segasus	suitsiidimõtted, suitsiidikatse, hallutsinatsioonid , psühhootiline häire	
Närvisüsteemi häired	pearinglus unisuus	Ataksia düsartria tasakaaluhäire ärrituvus		
Silma kahjustused		Diploopia nägemise ähmastumine		
Kõrva ja labürindi häired		Vertiigo		
Seedetrakti häired		Iiveldus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS- sündroom)* <u>Stevensi- Johnsoni</u> <u>sündroom (SJS)*</u>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu		
Üldised häired		kõnnaku häired väsimus		
Uuringud		kehakaalu tõus		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine		

* Vt lõik 4.4

Lapsed

Kliiniliste uuringute andmebaasi põhjal, millesse kuulus 196 noorukit, kes kasutasid topeltpimedates uuringutes partsiaalsete krambihoogude ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste

krambihoogude raviks perampaneeli, oli üldine ohutusprofiil noorukitel täiskasvanute profiiliga sarnane, välja arvatud agressiivsuse osas, mida täheldati noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel.

Kliiniliste uuringute andmebaasi (hõlmas mitmekeskuselises avatud uuringus 180 perampaneeliga ravitud lapse andmeid) põhjal oli üldine ohutusprofiil lastel sarnane noorukitel ja täiskasvanutel täheldatuga, välja arvatud unisuse, ärrituvuse, agressiivsuse ja agitatsiooni osas, mida täheldati lastel tehtud uuringus sagedamini kui noorukitel ja täiskasvanutel tehtud uuringutes.

Olemasolevad andmed laste kohta ei viidanud perampaneeli kliiniliselt olulistele toimetele kasvu- ja arenguparameetritele, sh kehakaalule, pikkusele, kilpnäärmefunktsioonile, insuliinisarnase kasvufaktori 1 (IGF-1) sisaldusele, kognitiivsele funktsioonile (hinnatuna Aldenkampi-Bakeri neuropsühholoogilise hindamisskaalaga [*Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule*, ABNAS]), käitumisele (hinnatuna laste käitumise kontrollküsimustikuga [*Child Behavior Checklist*, CBCL]) ja käelisele osavusele (hinnatuna Lafayette'i käelise osavuse plaadi katsega [*Lafayette Grooved Pegboard Test*, LGPT]). Siiski on pikaajalised toimed [üle 1 aasta] laste õppimisele, intelligentsusele, kasvule, endokriinfunktsioonile ja puberteedile praegu teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turuletuleku järel on olnud tahtliku ja juhusliku üleannustamise juhtumeid lastel, kelle perampaneeli annus oli kuni 36 mg, ja täiskasvanud patsientidel, kelle annus oli kuni 300 mg. Täheldatud kõrvaltoimete hulka kuulusid muutused vaimses seisundis, agitatsioon, agressiivne käitumine, kooma ja teadvuse taseme langus. Patsiendid taastusid jääknähtudeta.

Spetsiifiline antidoot perampaneeli toimele puudub.

Näidustatud on patsiendi üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Perampaneeli pikka poolväärtusaga arvestades võivad selle mõjud olla pikaajalised. Vähesel neerukliirensi tõttu pole tõenäoliselt kasu näiteks forsseeritud diureesist, dialüüsist, hemoperfusioonist vms sekkumistest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX22

Toimemehhanism

Perampaneel on esimene oma klassi ravim, ionotroopse α -amino-3-hüdroksü-5-metüül-4-isoksasool-propioonihappe (AMPA) glutamaadi retseptori selektiivne, mittekonkureeriv antagonist postsünaptilistes neuronites. Glutamaat on kesknärvisüsteemis esmane erutusega seotud neurotransmitter, mis osaleb mitmes neuroloogilises häires, mida põhjustab neuronite üleerutamine. AMPA retseptorite aktiveerumist glutamaadi toimel peetakse enamikul juhtudel erutuse kiirete sünaptiliste ülekannete põhjuseks ajus. Perampaneel ei konkureerinud *in vitro* uuringutes AMPA-ga seondumises AMPA retseptoriga, kuid perampaneeli seondumist vähendasid mittekonkureerivad AMPA retseptori antagonistid, mis näitas, et perampaneel on mittekonkureeriv AMPA retseptori antagonist. *In vitro* inhibeeris perampaneel rakkudevahelise kaltsiumi taseme AMPA poolt

indutseeritud (kuid mitte NMDA poolt indutseeritud) tõusu. *In vivo* pikendas perampaneel AMPA poolt indutseeritud epilepsiahoo mudelis oluliselt epilepsiahoo latentsust.

Perampaneeli epilepsiaavastase toime täpne mehhanism inimestel ei ole täielikult teada.

Farmakodünaamilised toimed

Kolmes kliinilises efektiivsuse uuringus partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientidel tehti farmakokineetiline-farmakodünaamiline (efektiivsuse) koondanalüüs. Lisaks tehti ühes efektiivsuse uuringus farmakokineetiline-farmakodünaamiline (efektiivsuse) analüüs primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude suhtes. Mõlemas analüüsis oli perampaneeli plasmakontsentratsioon korrelatsioonis epilepsiahoogude harvenemisega.

Psühhomotoorsed näitajad

Ühekordsed ja korduvad annused 8 mg ja 12 mg halvendasid annusest sõltuvalt tervete vabatahtlike psühhomotoorseid näitajaid. Perampaneeli mõju keeruliste ülesannete täitmisele, nagu autojuhtimisvõime, lisandus alkoholi kahjulikule mõjule või võimendas seda. Psühhomotoorsete näitajate testide tulemused taastusid ravieelsele tasemele 2 nädala jooksul pärast perampaneeli annustamise lõpetamist.

Kognitiivne funktsioon

Uuringus tervete vabatahtlikega, milles hinnati perampaneeli mõju erksusele ja mälule, kasutades standardseid hindamisvahendeid, ei täheldatud perampaneeli mõju neile pärast perampaneeli ühekordsete ja korduvate annuste manustamist kuni 12 mg ööpäevas.

Noorukitest patsientide platseebokontrolliga uuringus perampaneeli kasutamisel olulisi muutusi kognitiivses funktsioonis platseeboga võrreldes ei täheldatud, mõõdetuna *Cognitive Drug Research* (CDR) süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni skooriga. Avatud jätku-uuringus pärast 52 nädalat kestnud ravi perampaneeliga üldises CDR-süsteemi skooris olulisi muutusi ei täheldatud (vt lõik 5.1 „Lapsed“).

Lastel tehtud avatud, kontrollrühmata uuringus ei täheldatud pärast täiendavat ravi perampaneeliga (vt lõik 5.1 „Lapsed“) mingeid kognitiivse funktsiooni kliiniliselt olulisi muutusi võrreldes uuringueelsete näitajatega (hindamiseks kasutati ABNAS-i).

Erksus ja meeleolu

Perampaneeli annuses 4 kuni 12 mg ööpäevas kasutanud tervete vabatahtlike erksuse (virguse) tasemed vähenesid annusega seotud viisil. Meeleolu halvenes ainult pärast annustamist 12 mg ööpäevas; meeleolumuutused olid väikesed ja kajastasid erksuse üldist vähenemist. Perampaneeli korduvad annused 12 mg ööpäevas suurendasid ka alkoholi mõju tähelepanelikkusele ja erksusele ning suurendasid viha, segasuse ja depressiooni tasemeid, hinnatuna meeleolumuutuste profiili 5-punktilisel hindamisskaalal.

Südame elektrofüsioloogia

Perampaneel ei pikendanud QTc-intervalli selle manustamisel annustes kuni 12 mg ööpäevas ega avaldanud annusega seotud ega kliiniliselt olulist mõju QRS-i kestusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Partsiaalsed epilepsiahood

Perampaneeli efektiivsust partsiaalsete epilepsiahoogude korral hinnati kolmes lisaravi 19-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus täiskasvanud ja noorukieas patsientidega. Patsientidel esines partsiaalseid epilepsiahooge sekundaarse generaliseerumisega või ilma, mida ei õnnestunud ühe kuni kolme samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimiga piisavalt kontrolli all hoida. Patsientidel oli esinenud 6-nädalasel ravieelsel perioodil rohkem kui viis epilepsiahoogu ning ükski epilepsiahoogudeta periood ei olnud pikem kui 25 päeva. Neis kolmes uuringus oli patsientide epilepsia keskmine kestus ligikaudu 21,06 aastat.

85,3% kuni 89,1% patsientidest kasutas kaht või kolme samaaegset epilepsiavastast ravimit koos samaaegse uitnärvi stimuleerimisega või ilma.

Kahes uuringus (uuringud 304 ja 305) võrreldi perampaneeli annuseid 8 ja 12 mg ööpäevas platseeboga ja kolmandas uuringus (uuring 306) võrreldi perampaneeli annuseid 2, 4 ja 8 mg ööpäevas platseeboga. Kõigis kolmes uuringus toimus pärast 6-nädalast ravieelset faasi, mille vältel määrati enne randomiseerimist kindlaks epilepsiahoogude ravieelne esinemissagedus, patsientide randomiseerimine ja tiitrimine randomiseeritud annuseni. Kõigi kolme uuringu tiitrimisfaasis alustati ravi annusega 2 mg ööpäevas ja suurendati seda üks kord nädalas 2 mg võrra ööpäevas kuni sihtannuse saavutamiseni. Patsientidel, kellel tekkisid talumatud kõrvaltoimed, võis säilitada sama annuse või vähendada annust varem talutud annuseni. Kõigis kolmes uuringus järgnes tiitrimisfaasile säilitusravi faas, mis kestis 13 nädalat ja mille vältel patsiendid kasutasid perampaneeli püsiannuses.

Kõigi uuringute koondandmete alusel oli 50% ravivastusega uuringus osalejate osakaal platseeborühmas 19%, perampaneelirühmades 4 mg 29%, 8 mg 35% ja 12 mg 35%. Perampaneeliga ravil oli statistiliselt oluline toime epilepsiahoogude esinemissageduse vähenemisele 28 päeva jooksul (ravieelsest kuni ravifaasini) võrreldes platseeborühmaga annustes 4 mg ööpäevas (uuring 306), 8 mg ööpäevas (uuringud 304, 305 ja 306) ja 12 mg ööpäevas (uuringud 304 ja 305). Koos ensüüme indutseerivate epilepsiavastaste ravimite kasutamise saavutati vähemalt 50% ravivastus 4 mg, 8 mg ja 12 mg perampaneeli rühmas vastavalt 23%, 31,5% ja 30% patsientidest; perampaneeli manustamisel koos ensüüme mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimitega oli see tulemus vastavalt 33,3%; 46,5% ja 50%. Need uuringud näitavad, et perampaneeli manustamine üks kord ööpäevas annustes 4 mg kuni 12 mg oli sellel populatsioonil lisaravina platseebost oluliselt efektiivsem.

Platseebokontrolliga uuringute andmed näitavad epilepsiahoogude kontrolli all hoidmise paranemist perampaneeli kasutamisel üks kord ööpäevas annuses 4 mg ning selle kasulikkuse suurenemist annuse suurendamisel 8 mg-ni ööpäevas. Annuse 12 mg kasutamisel ei täheldatud üldpopulatsioonis paremat efektiivsust võrreldes annusega 8 mg. Annuse 12 mg paremat efektiivsust täheldati mõnel patsiendil, kes talusid annust 8 mg ja kellel oli kliiniline ravivastus selle annusega ebapiisav. Epilepsiahoogude esinemissageduse kliiniliselt oluline vähenemine võrreldes platseeboga saavutati juba annustamise teisel nädalal, mil patsientide päevaannus suurendati 4 mg-ni.

1,7% kuni 5,8% kliinilistes uuringutes perampaneeli kasutavatest patsientidest olid kliinilistes uuringutes 3-kuulise säilitusravi jooksul krampihoogudeta võrreldes 0%...1%-ga platseebot kasutanud patsientidest.

Avatud jätku-uuring

97% patsientidest, kes lõpetasid partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide randomiseeritud uuringud, kaasati avatud jätku-uuringusse (n = 1186). Randomiseeritud uuringus osalenud patsiendid viidi üle perampaneeli kasutamisele 16 nädala jooksul, millele järgnes pikaajaline säilitav ravi (≥ 1 aasta). Keskmise päevaannuse keskväärts oli 10,05 mg.

Primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised epilepsiahood

Perampaneeli kasutamist täiendava ravina 12-aastastel ja vanematel idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidel, kellel esines primaarseid generaliseerunud toonilis-kloonilisi epilepsiahooge, tõestati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltblindas, platseebokontrolliga uuringus (uuring 332). Kaasamistingimustele vastavad patsiendid, kes kasutasid stabiilses annuses 1 kuni 3 epilepsiavastaste ravimit ja kellel oli esinenud 8-nädalasel ravieelset perioodil vähemalt 3 primaarseid generaliseerunud toonilis-kloonilist epilepsiahoogu, randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas perampaneeli või platseebot. Populatsiooni kuulus 164 patsienti (perampaneel N = 82, platseebo N = 82). Patsientide annuseid tiitriti nelja nädala jooksul sihtannuseni 8 mg ööpäevas või suurima talutava annuseni ning neid raviti tiitrimisperioodi lõpuks saavutatud viimase annusetasemega veel 13 nädalat. Raviperioodi kogukestus oli 17 nädalat. Uuringuravimit manustati üks kord ööpäevas.

Vähemalt 50% ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli säilitusravi perioodil primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidel perampaneeli rühmas (58%) oluliselt suurem kui platseebo rühmas (35,8%), $P = 0,0059$. Koos ensüüme indutseerivate

epilepsiaavastaste ravimite kasutamise saavutati vähemalt 50% ravivastus 22,2% patsientidest ja perampaneeli manustamisel koos ensüüme mitteindutseerivate epilepsiaavastaste ravimitega oli see tulemus 69,4%. Perampaneeli rühmas oli ensüüme indutseerivaid epilepsiaavastaseid ravimeid kasutavate patsientide arv väike (n = 9). 28 päeva jooksul esinenud primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude esinemissageduse mediaanne muutus protsentides tiitrimis- ja säilitusravi perioodil (kokku) võrreldes randomiseerimiseelse perioodiga oli perampaneeli rühmas suurem (-76,5%) kui platseebo kasutamisel (-38,4%), $P < 0,0001$. 3-kuulise säilitusravi jooksul vabanes 30,9% (25/81) kliinilistes uuringutes perampaneeli kasutanud patsientidest primaarsetest generaliseerunud toonilis-kloonilistest epilepsiahoogudest võrreldes 12,3%-ga (10/81) platseebot kasutanud patsientidest.

Idiopaatiliste generaliseerunud krambihoogude teised alatiübid

Perampaneeli efektiivsus ja ohutus müoklooniliste krambihoogudega patsientidel ei ole tõestatud. Kättesaadavad andmed ei ole järelduste tegemiseks piisavad.

Perampaneeli efektiivsust absaansi-tüüpi krambihoogude ravis ei ole tõestatud.

Uuringus 332 vabanes primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidest, kellel esines samaaegselt ka müokloonilisi epilepsiahooge, epilepsiahoogudest 16,7% (4/24) perampaneeli rühmas võrreldes 13%-ga (3/23) platseebo rühmas. Samaaegsete absaansi-tüüpi krambihoogudega patsientidest vabanes epilepsiahoogudest 22,2% (6/27) perampaneeli rühmas võrreldes 12,1%-ga (4/33) platseebo rühmas. Igasugustest krambihoogudest vabanes 23,5% (19/81) perampaneeli kasutanud patsientidest võrreldes 4,9%-ga (4/81) platseebot kasutanud patsientidest.

Avatud jätkufaas

Uuringu 332 lõpetanud 140 patsiendist 114 (81,4%) kaasati jätkufaasi. Randomiseerimisega uuringus osalenud patsiendid viidi 6 nädala jooksul üle perampaneeli kasutamisele, mida nad kasutasid seejärel pikaajalise säilitusravi perioodi jooksul (≥ 1 aasta). Jätkufaasis oli 73,7%-l (84/114) patsientidest sagedaim ööpäevane perampaneeli annus suurem kui 4 kuni 8 mg ööpäevas ja 16,7%-l (19/114) patsientidest oli sagedaim ööpäevane perampaneeli annus suurem kui 8 kuni 12 mg ööpäevas. Pärast 1-aastast ravi jätkufaasis täheldati 65,9% (29/44) patsientidest primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude esinemissageduse vähemalt 50% vähenemist (võrreldes nende epilepsiahoogude esinemissagedusega enne ravi alustamist perampaneeliga). Need andmed olid kooskõlas epilepsiahoogude esinemissageduse muutustega protsentides ja näitasid, et 50% ravivastuse osakaal primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude esinemissageduse osas oli aja jooksul üldjuhul stabiilne alates ligikaudu 26. nädalast kuni 2. aasta lõpuni. Kõikide epilepsiahoogude ja nende puudumise hindamisel müoklooniliste krambihoogudega võrreldes saadi aja jooksul sarnased tulemused.

Üleviimine monoterapiale

Kliinilise praktika retrospektiivses uuringus viidi 51 epilepsia patsienti, kellele manustati perampaneeli täiendava ravina, üle perampaneeli monoterapiale. Enamikul neist patsientidest oli varem esinenud partsiaalseid epilepsiahooge. Neist patsientidest 14 (27%) viidi järgmistel kuudel tagasi täiendavale ravile. 34 patsienti jälgiti vähemalt 6 kuu jooksul ja neist 24 patsienti (71%) jäid perampaneeli monoterapiale vähemalt 6 kuuks. Kümnet (10) patsienti jälgiti vähemalt 18 kuu jooksul ja neist 3 patsienti (30%) jäeti perampaneeli monoterapiale vähemalt 18 kuuks.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Fycompa'ga läbi viidud uuringute tulemused ravile raskesti alluva epilepsiaga laste ühe või mitme alarühma kohta (lokaliseerunud ja vanusega seotud epilepsiasündroomid) (teave noorukitel ja lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kolmes otsustavas topeltpimedas platseebokontrolliga 3. faasi uuringus osales 143 noorukit vanuses 12 kuni 18 aastat. Nendel noorukitel saavutatud ravitulemused sarnanesid täiskasvanutel saadud tulemustega.

Uuringus 332 osales 22 noorukit vanuses 12 kuni 18 aastat. Nendel noorukitel saavutatud ravitulemused sarnanesid täiskasvanutel saadud tulemustega.

19 nädalat kestnud, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, avatud jätku-faasiga uuringus (uuring 235) hinnati Fycompa lühiajalist toimet kognitiivsele funktsioonile (annusevahemik 8 kuni 12 mg üks kord ööpäevas) selle kasutamisel lisaravina 133 (Fycompa n = 85, platseebo n = 48) noorukist patsiendil vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kellel esines ebapiisavalt ravile alluvaid partsiaalset epilepsiahooge. Kognitiivset funktsiooni hinnati *Cognitive Drug Research* (CDR) süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skooriga, mis on liitskoor ning tuletatud viiest domeenist, millega testitakse tähelepanuvõimet, tähelepanu püsivust, episoodilise sekundaarse mälu kvaliteeti, töömälu kvaliteeti ja mälu kiirust. CDR-süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skoori keskmine muutus (standardhälve) algtasemest topeltpimeda ravi lõpuni (19 nädalat) oli platseeborühmas 1,1 (7,14) ja perampaneeli rühmas (miinus) -1,0 (8,86) ning vähimruutude keskmise ravirühmade vaheline erinevus (95% usaldusvahemik) = (miinus) -2,2 (-5,2: 0,8). Ravirühmade vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (p = 0,145). Platseebo ja perampaneeli rühma CDR-süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skoorid olid algtasemel vastavalt 41,2 (10,7) ja 40,8 (13,0). Avatud jätku-uuringus perampaneeli kasutanud patsientidel (n = 112) oli CDR-süsteemi üldise kognitiivse funktsiooni t-skoori keskmine muutus (standardhälve) algtasemest kuni avatud ravi lõpuni (52 nädalat) (miinus) -1,0 (9,91). See ei olnud statistiliselt oluline (p = 0,96). Pärast kuni 52 nädalat kestnud ravi perampaneeliga (n = 114) toimet luude kasvule ei täheldatud. Toimeid kehakaalule, kehapiikkusele ja seksuaalsele arengule täheldati pärast kuni 104 nädalat kestnud ravi (n = 114).

Avatud, kontrollrühmata uuringus (uuring 311) hinnati täiendava ravina kasutatava perampaneeli ekspositsiooni-efektiivsuse seost 180 ebapiisava ravivastusega, partsiaalsete krambihoogude või primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega lapsel (vanuses 4...11 aastat). Ravimit tiitriti 11 nädala jooksul järgmiselt: patsientidel, kes ei võtnud samaaegselt CYP3A indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid (karbamasepiin, okskarbasepiin, eslikarbasepiin ja fenütoiin), kuni eesmärgiks seatud annuseni 8 mg ööpäevas või maksimaalse talutava annuseni (mitte üle 12 mg ööpäevas), ja patsientidel, kes võtsid samaaegselt CYP3A indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid, kuni eesmärgiks seatud annuseni 12 mg ööpäevas või maksimaalse talutava annuseni (mitte üle 16 mg ööpäevas). Perampaneeli tiitritud lõppannust hoiti samal tasemel 12 nädala jooksul (ekspositsiooni kogukestus 23 nädalat) kuni põhiuuringu lõppemiseni. Jätku-uuringusse kaasatud patsientidel, keda raviti täiendavalt veel 29 nädalat, oli ekspositsiooni kogukestus 52 nädalat.

Kõigil partsiaalsete krambihoogudega patsientidel (n = 148 patsienti) oli pärast 23-nädalast ravi perampaneeliga krambihoogude esinemissageduse muutuse mediaan 28 päeva kohta -40,1%, 46,6% (n = 69/148) patsientidest oli ravivastuse saavutanute osakaal 50% ja suurem ning krambihoogudeta patsientide osakaal oli 11,5% (n = 17/148). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 108 patsienti, -69,4%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 62,0%, n = 67/108) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 13,0%, n = 14/108), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga.

Nende partsiaalsete krambihoogudega patsientide alarühmas, kellel esinesid sekundaarsed generaliseerunud krambihood (n = 54 patsienti), olid need väärtused sekundaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude puhul vastavalt -58,7%, 64,8% (n = 35/54) ja 18,5% (n = 10/54). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 41 patsienti, -73,8%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 80,5%, n = 33/41) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 24,4%, n = 10/41), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga.

Primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega patsientidel (n = 22 patsienti, kellest 19 patsienti olid 7...< 12-aastased ja 3 patsienti 4...< 7 aastased), oli krambihoogude esinemissageduse muutuse mediaan 28 päeva kohta -69,2%, 63,6% (n = 14/22) patsientidest oli ravivastuse saavutanute osakaal 50% või suurem ning krambihoogudeta patsientide osakaal oli 54,5% (n = 12/22). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 13 patsienti, -100,0%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 61,5%, n = 8/13) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 38,5%, n = 5/13), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest patsientide arv on väga väike.

Sarnased tulemused saavutati idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga patsientidel, kellel esinesid primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood (n = 19 patsienti, kellest 17 patsienti olid 7...< 12-aastased ja 2 patsienti 4...< 7 aastased); need väärtused olid vastavalt –56,5%, 63,2% (n = 12/19) ja 52,6% (n = 10/19). Ravitoimed, st krambihoogude esinemissageduse mediaanne vähenemine (nädalad 40...52: n = 11 patsienti, –100,0%), ravivastuse saavutanute osakaal 50% (nädalad 40...52: 54,5%, n = 6/11) ja krambihoogudeta patsientide osakaal (nädalad 40...52: 36,4%, n = 4/11), püsisid pärast 52-nädalast ravi perampaneeliga. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest patsientide arv on väga väike.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Perampaneeli farmakokineetikat on uuritud tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel (vanusevahemik 18 kuni 79 aastat), partsiaalsete epilepsiahoogudega ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega täiskasvanutel, noorukitel ja lastel, Parkinsoni tõvega täiskasvanutel, diabeetilise neuropaatiaga täiskasvanutel, hulgiskleroosiga täiskasvanutel ja maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Imendumine

Perampaneel imendub pärast suukaudset manustamist kergesti, ilma märgatava esmase metabolismita.

Perampaneeli suukaudne suspensioon on milligrammides koguste põhjal tühja kõhuga võttes perampaneeli tablettidega bioekvivalentne. Mõlema ravimvormi ühekordse 12 mg annuse manustamisel suure rasvasisaldusega toidukorraga on perampaneeli suukaudse suspensiooni AUC_{0-inf} samaväärne ja C_{max} ligikaudu 23% väiksem ning maksimaalne kontsentratsioon (t_{max}) saavutatakse 2 tundi hiljem kui tableti ravimvormi kasutamisel. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas siiski, et simuleeritud püsi kontsentratsiooni tingimustes olid perampaneeli suukaudse suspensiooni C_{max} ja $AUC_{(0-24h)}$ tableti ravimvormiga nii tühja kui ka täis kõhu korral bioekvivalentsed.

Manustamisel samaaegselt suure rasvasisaldusega toidukorraga olid perampaneeli suukaudse suspensiooni ühekordse 12 mg annuse C_{max} ja AUC_{0-inf} vastavalt ligikaudu 22% ja 13% väiksemad kui tühja kõhuga manustamisel.

Jaotumine

In vitro uuringute andmed näitavad, et perampaneel seondub ligikaudu 95% ulatuses plasmavalkudega.

In vitro uuringud näitavad, et perampaneel ei ole orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 ja 1B3 (OATP1B1, OATP1B3), orgaaniliste anioonide transporterite (OAT) 1, 2, 3 ja 4, orgaaniliste kationide transporterite (OCT) 1, 2 ja 3 ega väljavoolu transporterite P-glükoproteiini ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat ega oluline inhibiitor.

Biotransformatsioon

Perampaneel metaboliseerub ulatuslikult esmase oksüdatsiooni ja seejärel toimuva glükuronidatsiooni teel. Perampaneeli metabolismi vahendab eelkõige CYP3A4, lähtudes kliinilise uuringu tulemustest, milles tervetele uuringus osalejatele manustati radiomärgistusega perampaneeli, ja mida toetavad *in vitro* uuringud, milles kasutati rekombinantseid inimese CYP-ensüüme ja inimese maksa mikrosoome.

Pärast radioaktiivse märgistusega perampaneeli manustamist leiti plasmast ainult perampaneeli metaboliitide jälgi.

Eritumine

Pärast radioaktiivse märgistusega perampaneeli annuse manustamist 8 tervele täiskasvanud või eakale uuringus osalejale leiti ligikaudu 30% eritunud radioaktiivsusest uriinist ja 70% väljaheitest. Uriinis ja väljaheites sisaldunud radioaktiivsus koosnes põhiliselt oksüdatiivsetest ja konjugeeritud metaboliitidest. Üheksateistkümnelt 1. faasi uuringu koondandmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemusena oli perampaneeli keskmine $t_{1/2}$ 105 tundi. Annustamisel koos tugevatoimelise CYP3A indutseerija karbamasepiiniga oli keskmine $t_{1/2}$ 25 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Analüüsides populatsiooni farmakokineetika koondandmeid kahekümnest 1. faasi uuringust tervetel uuritavatel, kes said perampaneeli annusevahemikus 0,2...36 mg kas ühes või mitmes annuses, ühest 2. faasi ja viiest 3. faasi uuringust partsiaalsete krambihoogudega patsientidel, kes said perampaneeli annusevahemikus 2...16 mg ööpäevas, ja kahest 3. faasi uuringust primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega patsientidel, kes said perampaneeli annusevahemikus 2...14 mg ööpäevas, leiti lineaarne seos annuse ja perampaneeli plasmakontsentratsioonide vahel.

Erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Perampaneeli farmakokineetikat pärast ühekordse 1 mg annuse manustamist hinnati 12 patsiendil, kellel oli kerge ja mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus (vastavalt Child-Pugh A ja B) võrreldes 12 terve sarnaste demograafiliste andmetega uuringus osalejaga. Mitteseondunud perampaneeli keskmine kliirens kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli 188 ml/min vs 338 ml/min kontrollrühmas, ning mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli see 120 ml/min vs 392 ml/min kontrollrühmas. Võrreldes tervete uuringus osalejatega oli kerge (306 h vs 125 h) ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (295 h vs 139 h) patsientidel $t_{1/2}$ pikem.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel ei ole perampaneeli farmakokineetikat formaalselt uuritud. Perampaneel elimineerub peaaegu täielikult metabolismi teel, millele järgneb metaboliitide kiire eritumine; plasmas võib täheldada ainult perampaneeli metaboliitide jälgi. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kreatiini kliirensid olid 39...160 ml/min ja perampaneeli kasutati kuni 12 mg ööpäevas, ei mõjutanud partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis kreatiini kliirens perampaneeli kliirensit. Platseebokontrolliga kliinilises uuringus perampaneeli kuni 8 mg ööpäevas kasutanud primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ravieelne kreatiini kliirens perampaneeli kliirensit ei mõjutanud.

Sugu

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus perampaneeli kasutati partsiaalsete epilepsiahoogudega patsientidel kuni 12 mg ööpäevas ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega patsientidel kuni 8 mg ööpäevas, oli populatsiooni farmakokineetilises analüüsis perampaneeli kliirens naistel (0,54 l/h) 18% väiksem kui meestel (0,66 l/h).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Partsiaalsete epilepsiahoogudega (vanuses 12 kuni 74 aastat) patsientide ja primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogudega (vanuses 12 kuni 58 aastat) patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, kus perampaneeli kasutati kuni 8 või 12 mg ööpäevas, vanuse olulist mõju perampaneeli kliirensile ei leitud. Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Lapsed

Analüüsides populatsiooni farmakokineetika koondandmeid laste kohta vanuses 4...11 aastat, \geq 12-aastaste noorukite ja täiskasvanute kohta, kiirenes perampaneeli kliirens kehakaalu suurenemisel. Seetõttu tuleb 4...11-aastastel lastel kehakaalu $<$ 30 kg annust kohandada (vt lõik 4.2).

Ravimite koostoime uuringud

Ravimite koostoimete hindamine in vitro

Ravimit metaboliseeriva ensüümi inhibeerimine

Perampaneelil (30 µmol/l) oli inimese maksa mikroosoomides maksa tähtsamatest CYP- ja UGT-ensüümidest nõrk inhibeeriv toime CYP2C8-le ja UGT1A9-le.

Ravimit metaboliseeriva ensüümi indutseerimine

Võrreldes positiivse kontrolliga (sealhulgas fenobarbitaal, rifampitsiin), indutseeris perampaneel inimese hepatotsüütide söötmes maksa tähtsamate CYP- ja UGT-ensüümide seas nõrgalt ensüüme CYP2B6 (30 µmol/l) ja CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Rottide fertiilsuuringutes täheldati emasloomadel maksimaalse talutava annuse (30 mg/kg) kasutamisel indlusperioodide pikenemist ja ebaregulaarsust; need muutused ei mõjutanud siiski fertiilsust ega loote varajast arengut. Toime isasloomade fertiilsusele puudus.

Eritumist rinnapiima mõõdeti rottidel 10 päeva möödumisel poegimisest. Maksimaalne tase saavutati ühe tunniga ning see ületas 3,65-kordselt taset vereplasmas.

Rottide sünnieelsele –a –järgsele arengule avalduva toksilisuse uuringutes täheldati emasloomale toksiliste annuste korral ebanormaalseid poegimis- ja imetamistingimusi ning surnult sündinud järglaste osakaalu kasvu. Järglaste käitumuslikku ega reproduktiivset arengut see ei mõjutanud, kuid teatavates füüsilise arengu parameetrites ilmnas mahajäämused, mis on tõenäoliselt perampaneeli farmakoloogiast tulenev sekundaarne toime kesknärvisüsteemile. Ülekandumine platsenta kaudu oli suhteliselt vähene; lootes avastati 0,09% manustatud annusest või vähem.

Mittekliinilised uuringud ei ole näidanud perampaneeli genotoksilisust ega potentsiaalset kartsinogeensust. Maksimaalsete talutavate annuste manustamisel rottidele ja ahvidele tekkisid farmakoloogilisest toimest tulenevad kliinilised nähud kesknärvisüsteemis ja vähenes kehamass. Otseselt perampaneelist põhjustatud muutusi kliinilises patoloogias ega histopatoloogias ei esinenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kristalluv vedel sorbitool (E420)

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkarmelloos (E466)

Poloksameer 188

Simetikoonemulsioon 30%, sisaldab puhastatud vett, silikoonõli, polüsorbaat 65, metüültselluloosi, silikageeli, makrogoolstearaati, sorbiinhapet, bensoehapet (E210) ja väävelhapet

Veevaba sidrunhape (E330)

Naatriumbensoaat (E211)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

30 kuud

Pärast esmakordset avamist: 90 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleentereftalaadist (PET) pudel lastekindla polüpropüleenist (PP) sulguriga; üks pudel sisaldab 340 ml suspensiooni välises pappkarbis.

Ühes karbis on üks pudel, kaks 20 ml gradueeritud suusüstalt annustamiseks ja väikese tihedusega polüetüleeni pudelisse surutavat adapterit. Annustamise suusüstlad on gradueeritud 0,5 ml vahedega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa
e-post: medinfo_de@eisai.net

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/776/024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp 7, 28 ja 98 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Perampaneel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2 mg perampaneeli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi: täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS –A -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fycompa 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend (polüvinüülkloriid-/alumiiniumblister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 2 mg tabletid
Perampaneel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp 7, 28, 84 ja 98 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Perampaneel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 4 mg perampaneeli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi: täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS –A -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fycompa 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend (polüvinüülkloriid-/alumiiniumblister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 4 mg tabletid
Perampaneel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp 7, 28, 84 ja 98 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Perampaneel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 6 mg perampaneeli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi: täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS –A -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fycompa 6 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend (polüvinüülkloriid-/alumiiniumblister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 6 mg tabletid
Perampaneel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp 7, 28, 84 ja 98 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Perampaneel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 8 mg perampaneeli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi: täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS –A -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fycompa 8 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend (polüvinüülkloriid-/alumiiniumblister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 8 mg tabletid
Perampaneel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp 7, 28, 84 ja 98 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Perampaneel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg perampaneeli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi: täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS –A -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fycompa 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend (polüvinüülkloriid-/alumiiniumblister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 10 mg tabletid
Perampaneel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp 7, 28, 84 ja 98 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Perampaneel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12 mg perampaneeli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi: täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS –A -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fycompa 12 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend (polüvinüülkloriid-/alumiiniumblister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 12 mg tabletid
Perampaneel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fycompa 0,5 mg/ml suukaudne suspensioon
perampaneel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 0,5 mg perampaneeli.
1 pudel (340 ml) sisaldab 170 mg perampaneeli.

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420), bensoehapet (E210) ja naatriumbensoaati (E211): täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon 340 ml
1 pudel
2 suusüstalt
1 pudelisse surutav adapter

5. MANUSTAMISVIIS –A -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist loksutada vähemalt 5 sekundit.

Suukaudne.

Avamiskuupäev:

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmakordset avamist: kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/776/024

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fycompa 0,5 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg ja 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid Perampaneel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fycompa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fycompa võtmist
3. Kuidas Fycompa't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fycompa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fycompa ja milleks seda kasutatakse

Fycompa sisaldab ravimit perampaneeli. See kuulub epilepsiaavastaste ravimite rühma. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia ravimiseks – korduvate krambihooegade korral. Arst on määranud teile seda teil esinevate epilepsiahoogude vähendamiseks.

Fycompa't kasutatakse koos teiste epilepsiaavastaste ravimitega teatavate epilepsiaavastaste ravimiseks. Täiskasvanutel, noorukitel (12-aastased ja vanemad) ja lastel (4...11 aastased)

- Seda kasutatakse krambihooegade ravimiseks, mis tulenevad teie aju ühest osast (nimetatakse partsiaalseteks epilepsiahoogudeks).
- Neile partsiaalsetele krambihooegadele võib järgneda või mitte kogu aju hõlmav krambihoo (nimetatakse sekundaarseks generaliseerumiseks).

Täiskasvanutel, noorukitel (12-aastased ja vanemad) ja lastel (7...11 aastased)

- Seda kasutatakse ka teatavate krambihooegade ravimiseks, mis hõlmavad algusest peale kogu aju (nimetatakse generaliseerinud krambihooegadeks) ja põhjustavad krampe või liikumatut pilku.

2. Mida on vaja teada enne Fycompa võtmist

Fycompa't EI TOHI VÕTTA

- kui teil on kunagi tekkinud pärast perampaneeli võtmist raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid;
- kui olete perampaneeli või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fycompa võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on maksahäireid või mõõdukaid või raskeid neeruhäireid.

Ärge võtke Fycompa't, kui teil on tõsised maksahäired või mõõdukad või tõsised neeruhäired.

Teatage oma arstile enne selle ravimi võtmist, kui teil on esinenud alkoholismi või sõltuvust ravimitest.

Fycompa võtmisel kombinatsioonis muude epilepsiaavastaste ravimitega on mõnel patsiendil teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemise juhtudest.

- Fycompa võib tekitada teil pearinglust või unisust, eelkõige ravi algul.
- Fycompa võib suurendada teil kukkumiste tõenäosust, eriti kui olete eakas; see võib olla põhjustatud teie haigusest.
- Fycompa võib muuta teid agressiivseks, vihaseks või vägivaldseks. See võib põhjustada teil ebatavalisi või äärmuslikke muutusi käitumises või meeleolus, ebatavalisi mõtteid ja/või reaalsustaju kadumist.

Kui te märkate või teie pere ja/või sõbrad märkavad selliseid reaktsioone, siis pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Vähestel epilepsiavastaste ravimite kasutajatel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekib mingil ajal selliseid mõtteid, pöörduge kohe oma arsti poole.

Seoses perampaneeli kasutamisega on esinenud raskeid nahareaktsioone, sh ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS).

- DRESS tekib tavaliselt (kuigi mitte ainult) gripilaadsete sümptomite ja lööbega koos kõrge kehatemperatuuri, maksaensüümide aktiivsuse tõusuga vereanalüüsides ja teatavat tüüpi vere valgeliblede sisalduse tõusuga (eosinofiilia) ja lümfisõlmede suurenemisega.
- Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) võib algselt ilmned kerele tekkivate punetavate märklauasarnaste täppide või ümarate laikudena, mille keskel on sageli villid. Esineda võivad ka suu-, kõri-, nina-, suguelundite ja silmade (punased ja turses silmad) haavandid. Tõsisele nahalööbele eelnevad sageli palavik ja/või gripilaadsed sümptomid. Lööbed võivad progresseeruda naha laiaulatuslikuks mahakooremiseks ja eluohtlikeks tüsistusteks või lõppeda surmaga.

Kui mõni eeltoodud hoiatustest puudutab teid pärast Fycompa võtmist (või teil on selle suhtes kahtlusi), pidage nõu arsti või apteekriga.

Lapsed

Fycompa't ei soovitata kasutada lastel vanuses kuni 4 aastat. Ohutus ja efektiivsus alla 4-aastastel lastel osalistel krampihoogude korral ja alla 7-aastastel lastel generaliseerunud krampihoogude korral ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Fycompa

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ja taimseid ravimeid. Fycompa kasutamine koos teatavate teiste ravimitega võib põhjustada kõrvaltoimete tekkimist või mõjutada nende toimet. Ärge alustage ega lõpetage teiste ravimite kasutamist arsti või apteekriga nõu pidamata.

- Muud epilepsiavastased ravimid, näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin, mida kasutatakse krampihoogude raviks, võivad Fycompa't mõjutada. Öelge oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud neid ravimeid, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Fycompa't võib mõjutada ka felbamaat (epilepsiavastane ravim). Öelge oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud seda ravimit, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Fycompa't võib mõjutada ka midasolaam (ravim, mida kasutatakse ägedate (äkki tekkivate) krampihoogude lõpetamiseks, sedatsiooniks ja unehäirete korral). Öelge oma arstile, kui te võtate midasolaami, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Fycompa't võivad mõjutada ka muud ravimid, näiteks rifampitsiin (bakteriaalsete infektsioonide ravim), naistepuna (ravim kerge ärevuse raviks) ja ketokonasool (ravim seeninfektsioonide raviks). Öelge oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud neid ravimeid, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (sh suukaudsed rasestumisvastased vahendid, implantaadid, süstid ja plaastrid).

Rääkige arstile, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fycompa võib vähendada teatavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Fycompa kasutamise ajal peate kasutama muud tüüpi ohutuid ja efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (näiteks kondoomi või spiraali). Seda peate jätkama ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Pidage nõu oma arstiga selle üle, milline on teie jaoks kõige sobivam rasestumisvastane vahend.

Fycompa koos alkoholiga

Rääkige oma arstiga enne alkoholi tarvitamist. Olge ettevaatlik alkoholi tarvitamisel koos epilepsiavastaste ravimitega, sealhulgas Fycompa'ga.

- Alkoholi tarvitamine Fycompa kasutamise ajal võib vähendada teie erksust ja kahjustada teie autojuhtimise või tööriistade või masinatega töötamise võimet.
- Alkoholi tarvitamine Fycompa kasutamise ajal võib ka süvendada teil võimalikku vihatunnet, segasust või kurbust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ärge katkestage ravi arstiga eelnevalt nõu pidamata.

- Fycompa't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.
- Fycompa'ga ravi ajal peate kasutama rasestumise vältimiseks usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Seda peate jätkama ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Öelge oma arstile, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fycompa võib vähendada teatavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks levonorgestreeli efektiivsust. Fycompa kasutamise ajal peate kasutama muud liiki ohutut ja efektiivset rasestumisvastast vahendit (näiteks kondoomi või spiraali). Seda peate tegema ka ühe kuu jooksul pärast ravi lõppu. Pidage nõu oma arstiga selle üle, milline on teie jaoks kõige sobivam rasestumisvastane vahend.

Ei ole teada, kas Fycompa koostisained võivad erituda rinnapiima.

Arst kaalub Fycompa imetamise ajal kasutamise kasulikkust teie imikul tekkivate riskide suhtes.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid enne, kui teate, millist mõju Fycompa teile avaldab.

Peate pidama nõu arstiga oma epilepsia mõju kohta autojuhtimisele ja masinate kasutamisele.

- Fycompa võib tekitada teil pearinglust või unisust, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.
- Alkoholi tarvitamine Fycompa kasutamise ajal võib neid mõjusid süvendada.

Fycompa sisaldab laktoosi

Fycompa sisaldab laktoosi (suhkru liik). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Fycompa't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Partsiaalsete krampihoogude ja generaliseerunud krampihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel (12-aastased ja vanemad)

Tavaline algannus on 2 mg üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 2 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 4 mg kuni 12 mg – olenevalt teie ravivastusest.
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 8 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on teile soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Järgmises tabelis on kokkuvõtlikult esitatud soovitatavad annused partsiaalsete krampihoogude raviks 4...11-aastastel lastel ja generaliseerunud krampihoogude raviks 7... 11-aastastel lastel. Täpsemad andmed on esitatud tabelis.

	Lapsed kehakaaluga		
	üle 30 kg	20 kg kuni alla 30 kg	alla 20 kg
Soovitatav algannus	2 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas	1 mg ööpäevas
Soovitatav säilitusannus	4...8 mg ööpäevas	4...6 mg ööpäevas	2...4 mg ööpäevas
Soovitatav maksimaalne annus	12 mg ööpäevas	8 mg ööpäevas	6 mg ööpäevas

Partsiaalsete krambihoogude ravi lastel (4...11-aastased) kehakaaluga 30 kg või rohkem

Tavaline algannus on 2 mg üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 2 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 4...8 mg – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas.
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on teile soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Partsiaalsete krambihoogude ravi lastel (4...11-aastased) kehakaaluga 20 kg ja vähem kui 30 kg

Tavaline algannus on 1 mg üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 4...6 mg – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas.
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on teile soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Partsiaalsete krambihoogude ravi lastel (4...11-aastased) kehakaaluga alla 20 kg

Tavaline algannus on 1 mg üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 2...4 mg – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas.
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on teile soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Generaliseerunud krambihoogude ravi lastel (7...11-aastased) kehakaaluga 30 kg või rohkem

Tavaline algannus on 2 mg üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 2 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 4...8 mg – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas.
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Generaliseerunud krampihoogude ravi lastel (7...11-aastased) kehakaaluga 20 kg ja vähem kui 30 kg

Tavaline algannus on 1 mg üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 4...6 mg – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas.
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Generaliseerunud krampihoogude ravi lastel (7...11-aastased) kehakaaluga alla 20 kg

Tavaline algannus on 1 mg üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 2...4 mg – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas.
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Kuidas võtta

Neelake tablett tervelt alla koos klaasitäie veega. Fycompa't võite võtta koos toiduga või ilma. Ärge tablette näridge, purustage ega jagage neid osadeks. Tablette ei saa täpselt osadeks jagada, sest poolitusjoon puudub.

Kui te võtate Fycompa't rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud Fycompa't rohkem kui ette nähtud, pöörduge kohe arsti poole. Teil võivad tekkida segasus, erutatus, agressiivne käitumine ja teadvuse taseme langus.

Kui te unustate Fycompa't võtta

- Kui olete tableti võtmise unustanud, oodake järgmise annuseni ja jätkake nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui olete jätnud Fycompa'ga ravis vahele vähem kui 7 päeva, jätkake tableti võtmist üks kord ööpäevas vastavalt oma arstilt saadud algsetele juhisteile.
- Kui olete jätnud Fycompa'ga ravis vahele rohkem kui 7 päeva, pidage kohe nõu oma arstiga.

Kui te lõpetate Fycompa võtmise

Võtke Fycompa't nii kaua, kui arst on teile soovitanud. Ärge katkestage selle võtmist enne, kui teie arst soovib teil seda teha. Teie arst võib teie annust aeglaselt vähendada, et vältida epilepsiahoogude taastumist või süvenemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vähestel epilepsiavastaste ravimite kasutajatel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekib mingil ajal selliseid mõtteid, pöörduge kohe oma arsti poole.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10st):

- pearinglus
- unisus (või uimasus)

Sage (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 100st):

- isu suurenemine või vähenemine, kehakaalu tõus
- agressiivsus, viha, ärrituvus, ärevus või segasus
- kõndimiskäigud või muud tasakaaluhäired (ataksia, kõnnakuhäire, tasakaaluhäire)
- kõne aeglustumine (düsartria)
- nägemise ähmastumine või kahelinägemine (diploopia)
- keerlemistunne (vertiigo)
- iiveldus
- seljavalu
- suur väsimustunne (kurnatus)
- kukkumine.

Aeg-ajalt (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 1000st):

- enesevigastamise või enesetapumõtted (suitsiidimõtted), enesetapukatse (suitsiidikatse);
- hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine, tundmine või kuulmine);
- ebatavalised mõtted ja/või reaalsustaju kadumine (psühhootiline häire).

Teadmata (selle kõrvaltoime esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida nimetatakse ka DRESS-iks või ülitundlikkussündroomiks ravimi suhtes: laialdane lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse tõus, vereanalüüside kõrvalekalded (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja keha muude elundite haigus;
- Stevensi-Johnsoni sündroom, SJS. See tõsine nahalööve võib algselt esineda kerele tekkivate punetavate märklauasarnaste täppide või ümarate laikudena, mille keskel on villid; naha mahakoorumisena; suu-, kõri-, nina-, suguelundite ja silmade haavanditena ning neile võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid.

Nende sümptomite tekkimisel lõpetage perampaneeli kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga. Vt ka lõik 2.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fycompa't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fycompa sisaldab

Toimeaine on perampaneel. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg või 12 mg perampaneeli.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu (2 mg ja 4 mg tabletid):

laktoosmonohüdraat, väheasendatud hüdroksüpropüütselluloos, povidoon, magneesiumstearaat (E470b)

Tableti sisu (6 mg, 8 mg, 10 mg ja 12 mg tabletid)
laktoosmonohüdraat, väheasendatud hüdroksüpropüütselluloos, povidoon, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg ja 12 mg tabletid)
hüpromelloos 2910, talk, makrogool 8000, titaandioksiid (E171), värvained*

* Värvained on järgmised:

2 mg tablett: kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)

4 mg tablett: punane raudoksiid (E172)

6 mg tablett: punane raudoksiid (E172)

8 mg tablett: punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172)

10 mg tablett: kollane raudoksiid (E172), FD&C sinine # 2 indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

12 mg tablett: FD&C sinine nr 2 / indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

Kuidas Fycompa välja näeb ja pakendi sisu

Fycompa kõik tugevused on ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

2 mg: oranžid, ühel küljel on tähis E275 ja teisel küljel 2.

4 mg: punased, ühel küljel on tähis E277 ja teisel küljel 4.

6 mg: roosad, ühel küljel on tähis E294 ja teisel küljel 6.

8 mg: punakaslillad, ühel küljel on tähis E295 ja teisel küljel 8.

10 mg: rohelised, ühel küljel on tähis E296 ja teisel küljel 10.

12 mg: sinised, ühel küljel on tähis E297 ja teisel küljel 12.

Fycompa on saadaval järgmiste suurustega pakendites:

2 mg tablett – pakendis 7, 28 ja 98 tk

4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg tabletid – pakendis 7, 28, 84 ja 98 tk

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa
e-post: medinfo_de@eisai.net

Tootja

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical 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 GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Njemačka)

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Ewopharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 200 46 50

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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)

Κύπρος

Argiani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

United Kingdom (Northern Ireland)

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Fycompa 0,5 mg/ml suukaudne suspensioon Perampaneel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fycompa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fycompa võtmist
3. Kuidas Fycompa't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fycompa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fycompa ja milleks seda kasutatakse

Fycompa sisaldab ravimit perampaneeli. See kuulub epilepsia ravimite rühma. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia ravimiseks – korduvate krampihoogude korral. Arst on määranud teile seda teile esinevate epilepsiahoogude vähendamiseks.

Fycompa't kasutatakse koos teiste epilepsia ravimitega teatavate epilepsia vormide ravimiseks. Täiskasvanutel, noorukitel (12-aastased ja vanemad) ja lastel (4...11 aastased)

- Seda kasutatakse krampihoogude ravimiseks, mis tulenevad teie aju ühest osast (nimetatakse partsiaalseteks epilepsiahoogudeks).
- Neile partsiaalsetele krampihoogudele võib järgneda või mitte kogu aju hõlmav krampihoog (nimetatakse sekundaarseks generaliseerumiseks).

Täiskasvanutel, noorukitel (12-aastased ja vanemad) ja lastel (7...11 aastased)

- Seda kasutatakse ka teatavate krampihoogude ravimiseks, mis hõlmavad algusest peale kogu aju (nimetatakse generaliseerinud krampihoogudeks) ja põhjustavad krampe või liikumatut pilku.

2. Mida on vaja teada enne Fycompa võtmist

Fycompa't EI TOHI VÕTTA

- kui teil on kunagi tekkinud pärast perampaneeli võtmist raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid;
- kui olete perampaneeli või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fycompa võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on maksahäireid või mõõdukaid või raskeid neeruhäireid.

Ärge võtke Fycompa't, kui teil on tõsised maksahäired või mõõdukad või tõsised neeruhäired. Teatage oma arstile enne selle ravimi võtmist, kui teil on esinenud alkoholismi või sõltuvust ravimitest.

Fycompa võtmisel kombinatsioonis muude epilepsia ravimitega on mõnel patsiendil teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemise juhtudest.

- Fycompa võib tekitada teile pearinglust või unisust, eelkõige ravi algul.

- Fycompa võib suurendada teil kukkumiste tõenäosust, eriti kui olete eakas; see võib olla põhjustatud teie haigusest.
- Fycompa võib muuta teid agressiivseks, vihaseks või vägivaldseks. See võib põhjustada teil ebatavalisi või äärmuslikke muutusi käitumises või meeleolus, ebatavalisi mõtteid ja/või reaalsustaju kadumist.

Kui te märkate või teie pere ja/või sõbrad märkavad selliseid reaktsioone, siis pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Vähestel epilepsia ravimite kasutajatel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekib mingil ajal selliseid mõtteid, pöörduge kohe oma arsti poole.

Seoses perampaneeli kasutamisega on esinenud raskeid nahareaktsioone, sh ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom) ja Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS).

- DRESS tekib tavaliselt (kuigi mitte ainult) gripilaadsete sümptomite ja lööbega koos kõrge kehatemperatuuri, maksaensüümide aktiivsuse tõusuga vereanalüüsides ja teatavat tüüpi vere valgeliblede sisalduse tõusuga (eosinofiilia) ja lümfisõlmede suurenemisega.
- Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) võib algselt ilmned kerele tekkivate punetavate märklaudasarnaste täppide või ümarate laikudena, mille keskel on sageli villid. Esineda võivad ka suu-, kõri-, nina-, suguelundite ja silmade (punased ja turses silmad) haavandid. Tõsisele nahalööbele eelnevad sageli palavik ja/või gripilaadsed sümptomid. Lööbed võivad progresseeruda naha laialatuslikuks mahakoorumiseks ja eluohtlikeks tüsistusteks või lõppeda surmaga.

Kui mõni eeltoodud hoiatustest puudutab teid pärast Fycompa võtmist (või teil on selle suhtes kahtlusi), pidage nõu arsti või apteekriga.

Lapsed

Fycompa't ei soovitata kasutada lastel vanuses kuni 4 aastat. Ohutus ja efektiivsus alla 4-aastastel lastel osaliselt krampihooegade korral ja alla 7-aastastel lastel generaliseerunud krampihooegade korral ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Fycompa

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ja taimseid ravimeid. Fycompa kasutamine koos teatavate teiste ravimitega võib põhjustada kõrvaltoimete tekkimist või mõjutada nende toimet. Ärge alustage ega lõpetage teiste ravimite kasutamist arsti või apteekriga nõu pidamata.

- Muud epilepsia ravimid, näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin, mida kasutatakse krampihooegade raviks, võivad Fycompa't mõjutada. Öelge oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud neid ravimeid, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Fycompa't võib mõjutada ka felbamaat (epilepsia ravim). Öelge oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud seda ravimit, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Fycompa't võib mõjutada ka midasolaam (ravim, mida kasutatakse ägedate (äkki tekkivate) krampihooegade lõpetamiseks, sedatsiooniks ja unehäirete korral). Öelge oma arstile, kui te võtate midasolaami, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Fycompa't võivad mõjutada ka muud ravimid, näiteks rifampitsiin (bakteriaalsete infektsioonide ravim), naistepuna (ravim kerge ärevuse raviks) ja ketokonasool (ravim seeninfektsioonide raviks). Öelge oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud neid ravimeid, sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada.
- Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (sh suukaudsed rasestumisvastased vahendid, implantaadid, süstid ja plaastrid).
- Rääkige arstile, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fycompa võib vähendada teatavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Fycompa kasutamise ajal peate kasutama muud tüüpi ohutuid ja efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (näiteks kondoomi või spiraali). Seda peate jätkama ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Pidage nõu oma arstiga selle üle, milline on teie jaoks kõige sobivam rasestumisvastane vahend.

Fycompa koos alkoholiga

Rääkige oma arstiga enne alkoholi tarvitamist. Olge ettevaatlik alkoholi tarvitamisel koos epilepsiaavastaste ravimitega, sealhulgas Fycompa'ga.

- Alkoholi tarvitamine Fycompa kasutamise ajal võib vähendada teie erksust ja kahjustada teie autojuhtimise või tööriistade või masinatega töötamise võimet.
- Alkoholi tarvitamine Fycompa kasutamise ajal võib ka süvendada teil võimalikku vihatunnet, segasust või kurbust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ärge katkestage ravi arstiga eelnevalt nõu pidamata.

- Fycompa't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.
- Fycompa'ga ravi ajal peate kasutama rasestumise vältimiseks usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Seda peate jätkama ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Öelge oma arstile, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fycompa võib vähendada teatavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks levonorgestreeli efektiivsust. Fycompa kasutamise ajal peate kasutama muud liiki ohutut ja efektiivset rasestumisvastast vahendit (näiteks kondoomi või spiraali). Seda peate tegema ka ühe kuu jooksul pärast ravi lõppu. Pidage nõu oma arstiga selle üle, milline on teie jaoks kõige sobivam rasestumisvastane vahend.

Ei ole teada, kas Fycompa koostisained võivad erituda rinnapiima.

Arst kaalub Fycompa imetamise ajal kasutamise kasulikkust teie imikul tekkivate riskide suhtes.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid enne, kui teate, millist mõju Fycompa teile avaldab.

Peate pidama nõu arstiga oma epilepsia mõju kohta autojuhtimisele ja masinate kasutamisele.

- Fycompa võib tekitada teil pearinglust või unisust, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.
- Alkoholi tarvitamine Fycompa kasutamise ajal võib neid mõjusid süvendada.

Fycompa sisaldab 175 mg sorbitooli (E420), ühes ml.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu teie organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Fycompa võtmine koos teiste sorbitooli sisaldavate epilepsiaavastaste ravimitega võib mõjutada nende toimet. Öelge oma arstile või apteekrile, kui te võtate teisi sorbitooli sisaldavaid epilepsiaavastaseid ravimeid.

Fycompa sisaldab < 0,005 mg bensoehapet (E210) ja 1,1 mg naatriumbensoaati (E211), ühes ml.

Bensoehape või naatriumbensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

3. Kuidas Fycompa't kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Partsiaalsete krambihoogude ja generaliseerunud krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel (12-aastased ja vanemad)

Tavaline algannus on 2 mg (4 ml) üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 2 mg (4 ml) kaupa säilitusannuseni vahemikus 4 mg (8 ml) kuni 12 mg (24 ml) – olenevalt teie ravivastusest.

- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 8 mg ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on teile soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Järgmises tabelis on kokkuvõtlikult esitatud soovitatavad annused partsiaalsete krambihoogude raviks 4...11-aastastel lastel ja generaliseerunud krambihoogude raviks 7...11-aastastel lastel. Täpsemad andmed on esitatud tabelis.

	Lapsed kehakaaluga		
	üle 30 kg	20 kg kuni alla 30 kg	alla 20 kg
Soovitatav algannus	2 mg ööpäevas (4 ml ööpäevas)	1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas)	1 mg ööpäevas (2 ml ööpäevas)
Soovitatav säilitusannus	4...8 mg ööpäevas (8...16 ml ööpäevas)	4...6 mg ööpäevas (8...12 ml ööpäevas)	2...4 mg ööpäevas (4...8 ml ööpäevas)
Soovitatav maksimaalne annus	12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas)	8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas)	6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas)

Partsiaalsete krambihoogude ravi lastel (4...11-aastased) kehakaaluga 30 kg või rohkem

Tavaline algannus on 2 mg (4 ml) üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 2 mg (4 ml) kaupa säilitusannuseni vahemikus 4 mg (8 ml) ja 8 mg (16 ml) – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas).
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg (8 ml) ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Partsiaalsete krambihoogude ravi lastel (4...11-aastased) kehakaaluga 20 kg ja vähem kui 30 kg

Tavaline algannus on 1 mg (2 ml) üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg (2 ml) kaupa säilitusannuseni vahemikus 4 mg (8 ml) ja 6 mg (12 ml) – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas).
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg (8 ml) ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Partsiaalsete krambihoogude ravi lastel (4...11-aastased) kehakaaluga alla 20 kg

Tavaline algannus on 1 mg (2 ml) üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg (2 ml) kaupa säilitusannuseni vahemikus 2 mg (4 ml) ja 4 mg (8 ml) – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas).
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg (8 ml) ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Generaliseerunud krambihoogude ravi lastel (7...11-aastased) kehakaaluga 30 kg või rohkem

Tavaline algannus on 2 mg (4 ml) üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 2 mg (4 ml) kaupa säilitusannuseni vahemikus 4 mg (8 ml) ja 8 mg (16 ml) – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest

ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas (24 ml ööpäevas).

- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg (8 ml) ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Generaliseerunud krampihoogude ravi lastel (7...11-aastased) kehakaaluga 20 kg ja vähem kui 30 kg

Tavaline algannus on 1 mg (2 ml) üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg (2 ml) kaupa säilitusannuseni vahemikus 4 mg (8 ml) ja 6 mg (12 ml) – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 8 mg ööpäevas (16 ml ööpäevas).
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg (8 ml) ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Generaliseerunud krampihoogude ravi lastel (7...11-aastased) kehakaaluga alla 20 kg

Tavaline algannus on 1 mg (2 ml) üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

- Teie arst võib seda suurendada 1 mg kaupa säilitusannuseni vahemikus 2 mg (4 ml) ja 4 mg (8 ml) – olenevalt teie ravivastusest. Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas (12 ml ööpäevas).
- Kui teil on kerged või mõõdukad maksahäired, ei tohi annus ületada 4 mg (8 ml) ööpäevas ja teie annust võib suurendada vähemalt 2-nädalaste vahedega.
- Ärge võtke Fycompa't rohkem, kui arst on soovitanud. Teile sobiva Fycompa annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

Kuidas võtta

Fycompa on suukaudseks kasutamiseks. Fycompa't võite võtta koos toiduga või ilma, kuid seda tuleks alati võtta samal viisil. Kui te näiteks otsustate võtta Fycompa't toiduga, siis võtke seda alati koos toiduga.

Annustamiseks kasutage kaasasolevat suusüstalt ja adapterit.

Järgige suusüstla ja adapteri kasutamisel järgmisi juhiseid.



1. Enne kasutamist loksutage vähemalt 5 sekundit.
2. Pudeli avamiseks suruge korki alla (1) ja keerake (2).
3. Sisestage adapter pudeli kaelasse, kuni see on kindlalt suletud.
4. Lükake suusüstla kolb lõpuni alla.
5. Sisestage suusüstal võimalikult kaugele adapteri avasse.
6. Pöörake alaspidi ja tõmmake pudelist välja Fycompa ettenähtud annus.
7. Pöörake püsti tagasi ja eemaldage suusüstal.
8. Jätke adapter kohale ja pange pudelile kork tagasi.
9. Pärast annuse manustamist eemaldage kolb silindrist ja kastke mõlemad osad üleni KUUMA seebivette.

10. Pesuvahendi jääkide eemaldamiseks kastke silinder ja kolb üleni vette, raputage liigne vesi maha ja jätke osad õhu kätte kuivama. Ärge pühkige osi kuivaks.
11. Ärge puhastage ja kasutage süstalt uuesti pärast 40 kasutuskorda või kui süstlal olevad märgistused kuluvad maha.

Kui te võtate Fycompa't rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud Fycompa't rohkem kui ette nähtud, pöörduge kohe arsti poole. Teil võivad tekkida segasus, erutatus, agressiivne käitumine ja teadvuse taseme langus.

Kui te unustate Fycompa't võtta

- Kui olete Fycompa võtmise unustanud, oodake järgmise annuseni ja jätkake nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui olete jätnud Fycompa'ga ravis vahele vähem kui 7 päeva, jätkake annuse võtmist üks kord ööpäevas vastavalt oma arstilt saadud algsetele juhistelet.
- Kui olete jätnud Fycompa'ga ravis vahele rohkem kui 7 päeva, pidage kohe nõu oma arstiga.

Kui te lõpetate Fycompa võtmise

Võtke Fycompa't nii kaua, kui arst on teile soovitanud. Ärge katkestage selle võtmist enne, kui teie arst soovitab teil seda teha. Teie arst võib teie annust aeglaselt vähendada, et vältida epilepsiahoogude taastumist või süvenemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vähestel epilepsiavastaste ravimite kasutajatel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekib mingil ajal selliseid mõtteid, pöörduge kohe oma arsti poole.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10st):

- pearinglus
- unisus (või uimasus)

Sage (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 100st):

- isu suurenemine või vähenemine, kehakaalu tõus
- agressiivsus, viha, ärrituvus, ärevus või segasus
- kõndimisraskused või muud tasakaaluhäired (ataksia, kõnnakuhäire, tasakaaluhäire)
- kõne aeglustumine (düsartria)
- nägemise ähmastumine või kahelinägemine (diploopia)
- keerlemistunne (vertiigo)
- iiveldus
- seljavalu
- suur väsimustunne (kurnatus)
- kukkumine.

Aeg-ajalt (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 1000st):

- enesevigastamise või enesetapumõtted (suitsiidimõtted), enesetapukatse (suitsiidikatse);
- hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine, tundmine või kuulmine);
- ebatavalised mõtted ja/või reaalsustaju kadumine (psühhoootiline häire).

Teadmata (selle kõrvaltoime esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida nimetatakse ka DRESS-iks või ülitundlikkussündroomiks ravimi suhtes: laialdane lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse tõus, vereanalüüside kõrvalekalded (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja keha muude elundite haardatus;

- Stevensi-Johnsoni sündroom, SJS. See õsine nahalööve võib algselt esineda kerele tekkivate punetavate märklauasarnaste täppide või ümarate laikudena, mille keskel on villid; naha mahakoorumisena; suu-, kõri-, nina-, suguelundite ja silmade haavanditena ning neile võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid.

Nende sümptomite tekkimisel lõpetage perampaneeli kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga. Vt ka lõik 2.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fycompa't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kui teil on pudelisse jäänud suspensiooni kauem kui 90 päeva pärast selle esmakordset avamist, ei tohi seda kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fycompa sisaldab

- Toimeaine on perampaneel. Üks milliliiter sisaldab 0,5 mg perampaneeli.
- Teised koostisosad on kristalluv vedel sorbitool (E420), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkarmelloos (E466), poloksameer 188, simetikoonemulsioon 30% (sisaldab puhastatud vett, silikoonõli, polüsorbaat 65, metüülselluloosi, silikageeli, makrogoolstearaati, sorbiinhapet, bensoehapet (E210) ja väävelhapet), veevaba sidrunhape (E330), naatriumbensoaat (E211) ja puhastatud vesi.

Kuidas Fycompa välja näeb ja pakendi sisu

Fycompa 0,5 mg/ml suukaudne suspensioon on valge kuni valkjast suspensioon. See on saadaval 340 ml pudelis koos 2 gradueeritud suusüstlaga ja väikese tihedusega polüetüleenist pudelisse surutava adapteriga.

Müügiloa hoidja

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa
e-post: medinfo_de@eisai.net

Tootja

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Slovenija

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

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 (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet perampaneeli perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Tuginedes kliinilistes uuringutes avaldunud 18 psühhootilise häire juhule, sh 10 ravi katkestamisel lahenenud juhtu, kirjandusele (2 juhtumikirjeldust), spontaansetele teadetele, sh 10 ajaliselt raviga väga lähestikku esinenud juhtu, 6 ravi katkestamisel lahenenud juhtu ja 1 juht, kus kõrvaltoime taastus pärast ravi taasalustamist, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost perampaneeli ja psühhootilise häire vahel vähemalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et perampaneeli sisaldavate ravimite ravimteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Perampaneeli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et perampaneeli sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.