

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fycompa 2 mg filmomhulde tabletten  
Fycompa 4 mg filmomhulde tabletten  
Fycompa 6 mg filmomhulde tabletten  
Fycompa 8 mg filmomhulde tabletten  
Fycompa 10 mg filmomhulde tabletten  
Fycompa 12 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Fycompa 2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke 2 mg-tablet bevat 78,5 mg lactose (als monohydraat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### Fycompa 4 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke 4 mg-tablet bevat 157,0 mg lactose (als monohydraat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### Fycompa 6 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 6 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke 6 mg-tablet bevat 151,0 mg lactose (als monohydraat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### Fycompa 8 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke 8 mg-tablet bevat 149,0 mg lactose (als monohydraat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### Fycompa 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke 10 mg-tablet bevat 147,0 mg lactose (als monohydraat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### Fycompa 12 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 12 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke 12 mg-tablet bevat 145,0 mg lactose (als monohydraat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

#### Fycompa 2 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ronde, biconvexe tablet, gegraveerd met E275 aan de ene kant en '2' aan de andere kant

#### Fycompa 4 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde, biconvexe tablet, gegraveerd met E277 aan de ene kant en '4' aan de andere kant

#### Fycompa 6 mg filmomhulde tabletten

Roze, ronde, biconvexe tablet, gegraveerd met E294 aan de ene kant en '6' aan de andere kant

#### Fycompa 8 mg filmomhulde tabletten

Paarse, ronde, biconvexe tablet, gegraveerd met E295 aan de ene kant en '8' aan de andere kant

#### Fycompa 10 mg filmomhulde tabletten

Groene, ronde, biconvexe tablet, gegraveerd met E296 aan de ene kant en '10' aan de andere kant

#### Fycompa 12 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, ronde, biconvexe tablet, gegraveerd met E297 aan de ene kant en '12' aan de andere kant

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Fycompa (perampanel) is geïndiceerd als adjuvante therapie bij de behandeling van:

- focale aanvallen met of zonder secundair generaliseerde aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 4 jaar;
- primaire generaliseerde tonisch-klonische (PGTC-) aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 7 jaar met idiopathische generaliseerde epilepsie (IGE).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Om de balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid te optimaliseren, moet Fycompa worden getitreerd op basis van de individuele respons van de patiënt.

Perampanel dient eenmaal daags bij het naar bed gaan oraal te worden ingenomen.

De arts dient de meest geschikte formulering en sterkte voor te schrijven op basis van het gewicht en de dosis. Er zijn alternatieve formuleringen van perampanel beschikbaar, waaronder orale suspensie.

##### *Partiële aanvallen*

Van perampanel in doses van 4 mg/dag tot 12 mg/dag is aangetoond dat het een effectieve behandeling is bij partiële aanvallen.

De volgende tabel bevat de aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 4 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	Volwassene/adolescent (vanaf 12 jaar)	Kinderen (4 - 11 jaar); met een gewicht van:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag	2 mg/dag	1 mg/dag	1 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen onderhoudsdosis	4 - 8 mg/dag	4 - 8 mg/dag	4 - 6 mg/dag	2 - 4 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	0,5 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag	12 mg/dag	8 mg/dag	6 mg/dag

*Volwassenen, adolescenten in de leeftijd van ≥ 12 jaar*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 2 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 2 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 8 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag, kan de dosis in stappen van 2 mg/dag worden verhoogd tot 12 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

*Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 30 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 2 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 2 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 8 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag, kan de dosis in stappen van 2 mg/dag worden verhoogd tot 12 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

*Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 20 kg en < 30 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 1 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 1 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 6 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 6 mg/dag, kan de dosis in stappen van 1 mg/dag worden verhoogd tot 8 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

*Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van < 20 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 1 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 1 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de

halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 2 mg/dag tot 4 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 4 mg/dag, kan de dosis in stappen van 0,5 mg/dag worden verhoogd tot 6 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen*

Het is aangetoond dat perampanel bij een dosis van maximaal 8 mg/dag effectief is bij gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.

De volgende tabel bevat de aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 7 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	Volwassene/adolescent (vanaf 12 jaar)	Kinderen (7 - 11 jaar); met een gewicht van:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag	2 mg/dag	1 mg/dag	1 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen onderhoudsdosis	Maximaal 8 mg/dag	4 - 8 mg/dag	4 - 6 mg/dag	2 - 4 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	0,5 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag	12 mg/dag	8 mg/dag	6 mg/dag

#### *Volwassenen, adolescenten in de leeftijd van ≥ 12 jaar*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 2 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 2 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd), tot een onderhoudsdosis van maximaal 8 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag mag de dosis verder worden verhoogd tot 12 mg/dag, wat bij sommige patiënten effectief kan zijn (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5), mag titratie niet vaker plaatsvinden dan met intervallen van 2 weken. Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5), mag titratie niet vaker plaatsvinden dan met intervallen van 1 week.

#### *Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 30 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 2 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 2 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 8 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag kan de dosis in stappen van 2 mg/dag worden verhoogd tot 12 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van $\geq 20$ kg en $< 30$ kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 1 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 1 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 6 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 6 mg/dag kan de dosis in stappen van 1 mg/dag worden verhoogd tot 8 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van $< 20$ kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 1 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 1 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 2 mg/dag tot 4 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 4 mg/dag kan de dosis in stappen van 0,5 mg/dag worden verhoogd tot 6 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Behandeling stoppen*

Men wordt geadviseerd geleidelijk te stoppen om de mogelijke kans op rebound-aanvallen tot een minimum te beperken. In verband met zijn lange halfwaardetijd en daaruitvolgende trage daling van plasmaconcentraties, kan echter abrupt worden gestopt met perampanel wanneer dat absoluut nodig is.

#### *Gemiste doses*

Eén gemiste dosis: daar perampanel een lange halfwaardetijd heeft, dient de patiënt te wachten en zijn/haar volgende dosis volgens plan in te nemen.

Wanneer er meer dan één dosis is gemist, gedurende een doorlopende periode van minder dan 5 halfwaardetijden (3 weken voor patiënten die geen perampanelmetabolisatie-inducerende anti-epileptica (AED's) innemen, 1 week voor patiënten die perampanelmetabolisatie-inducerende AED's innemen (zie rubriek 4.5)), dient men te overwegen de behandeling opnieuw te starten vanaf het laatste dosisniveau.

Wanneer een patiënt gedurende een doorlopende periode van meer dan 5 halfwaardetijden is gestopt met perampanel, wordt geadviseerd dat men de hierboven gegeven aanbevelingen voor de initiële dosering volgt.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Klinische onderzoeken van Fycompa bij epilepsie omvatten niet voldoende aantallen patiënten van 65 jaar en ouder om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Analyse van veiligheidsinformatie bij 905 met perampanel behandelde oudere patiënten (in dubbelblinde onderzoeken die werden uitgevoerd bij niet-epilepsie-indicaties) heeft geen leeftijdgerelateerde verschillen in het veiligheidsprofiel aangetoond. In combinatie met het ontbreken van leeftijdgerelateerd verschil in blootstelling aan perampanel, geven de resultaten aan dat dosisaanpassing bij ouderen niet nodig is. Bij ouderen dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van perampanel en dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van geneesmiddelinteractie bij patiënten die meerdere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Gebruik bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis of patiënten die hemodialyse ondergaan, wordt afgeraden.

### *Leverfunctiestoornis*

Dosisverhogingen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis dienen te worden gebaseerd op klinische respons en verdraagbaarheid. Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis kan de dosering worden geïnitieerd op 2 mg. Patiënten dienen niet sneller dan om de 2 weken op basis van verdraagbaarheid en werkzaamheid te worden opgetitreerd met doses van 2 mg.

De perampanel-dosering voor patiënten met een lichte of matige functiestoornis dient de 8 mg niet te overschrijden.

Gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt afgeraden.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van perampanel zijn nog niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 4 jaar met de indicatie van partiële aanvallen en bij kinderen jonger dan 7 jaar met de indicatie van primaire generaliseerde tonisch-klonische aanvallen.

### Wijze van toediening

Fycompa dient als enkele orale dosis voor het naar bed gaan te worden ingenomen. Het kan al dan niet met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet dient heel te worden doorgeslikt met een glas water. Hij mag niet gekauwd, fijngemaakt of gehalveerd worden. Doordat er geen breuklijn is, kunnen de tabletten niet precies worden gehalveerd.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Suïcidale ideatie

Suïcidale ideatie en gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een klein verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor perampanel niet uit.

Daarom dienen patiënten (kinderen, adolescenten en volwassenen) te worden gemonitord op verschijnselen van suïcidale ideatie en gedrag en dient men de juiste behandeling te overwegen. Bij het optreden van verschijnselen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag dient men patiënten (en zorgverleners van patiënten) te adviseren medisch advies te vragen.

### Ernstige ongewenste huidreacties

Ernstige ongewenste huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), die levensbedreigend kunnen zijn of fatale gevolgen kunnen hebben, zijn gemeld (frequentie niet bekend; zie rubriek 4.8) bij behandeling met perampanel.

De patiënt dient op het moment van voorschrijven te worden geïnformeerd over de klachten en verschijnselen en dient nauwlettend te worden gemonitord op huidreacties.

Bij de symptomen van DRESS horen meestal, doch niet uitsluitend koorts, rash met betrokkenheid van andere orgaanstelsels, lymfadenopathie, abnormale leverfunctietests en eosinofilie. Het is belangrijk op te merken dat vroege tekenen van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn terwijl rash niet manifest is.

Typische symptomen van SJS omvatten, maar zijn niet beperkt tot: loslating van de huid (epidermale necrolyse/blaren) < 10%, erytheem (confluerend), snelle progressie, pijnlijke en atypische schietschijfachtige laesies en/of breed verspreide paars-rode maculae of groot erytheem (confluerend), bulleuze/erosieve verschijnselen in meer dan 2 slijmvliezen.

Indien zich klachten en verschijnselen voordoen die wijzen op deze reacties, dient het gebruik van perampanel onmiddellijk te worden gestaakt en dient een behandelingsalternatief te worden overwogen (afhankelijk van de noodzaak).

Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS of DRESS tijdens het gebruik van perampanel, mag de behandeling met perampanel bij deze patiënt nooit opnieuw worden gestart.

#### Afwezigheidsaanvallen en myoklonische aanvallen

Afwezigheidsaanvallen en myoklonische aanvallen zijn twee typen gegeneraliseerde aanvallen die vaak voorkomen bij patiënten met IGE. Van andere anti-epileptica is bekend dat zij deze typen aanvallen veroorzaken of verergeren. Patiënten die lijden aan myoklonische aanvallen en afwezigheidsaanvallen, moeten worden gemonitord zolang zij Fycompa gebruiken.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Perampanel kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken en kan daarom de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden (zie rubriek 4.7).

#### Hormonale anticonceptiva

In doses van 12 mg/dag kan Fycompa de werkzaamheid van progestageenbevattende hormonale anticonceptiva verminderen; in dit geval worden aanvullende niet-hormonale vormen van anticonceptie aanbevolen bij het gebruik van Fycompa (zie rubriek 4.5).

#### Vallen

Er schijnt een verhoogd risico op vallen te bestaan, met name bij ouderen; de onderliggende oorzaak is niet duidelijk.

#### Agressie, psychotische stoornis

Bij patiënten die behandeling met perampanel ontvangen, is agressief, vijandig en abnormaal gedrag gerapporteerd. Bij met perampanel behandelde patiënten in klinische trials werden bij hogere doses agressie, woede, prikkelbaarheid en psychotische stoornis vaker gerapporteerd. De meeste van de gerapporteerde incidenten waren licht of matig en de patiënten herstelden hetzij spontaan of met dosisaanpassing. Bij sommige patiënten (< 1% in klinische trials met perampanel) werden echter gedachten aan het veroorzaken van letsel bij anderen, fysiek aanvallen of dreigend gedrag opgemerkt. Er zijn moordgedachten gemeld bij patiënten. Men dient patiënten en zorgverleners te adviseren onmiddellijk een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te waarschuwen wanneer significante veranderingen in stemming of gedragspatronen worden waargenomen. Bij het optreden van dergelijke symptomen dient de dosering van perampanel te worden verlaagd en moet worden overwogen de behandeling te stoppen indien de symptomen ernstig zijn (zie rubriek 4.2).

#### Mogelijkheid van misbruik

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van middelen en de patiënt dient te worden gemonitord voor symptomen van misbruik van perampanel.



### Gelijktijdige CYP3A-inducerende anti-epileptica

Responspercentages na toevoeging van perampanel in vaste doses waren lager wanneer patiënten gelijktijdig CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, oxcarbazepine) ontvingen in vergelijking met responspercentages bij patiënten die gelijktijdig niet-enzyminducerende anti-epileptica ontvingen. De respons van patiënten dient te worden gemonitord wanneer zij overschakelen van gelijktijdige niet-inducerende anti-epileptica op enzyminducerende geneesmiddelen en *vice versa*. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid, kan de dosis met 2 mg per keer worden verhoogd of verlaagd (zie rubriek 4.2).

### Andere gelijktijdige (niet-anti-epileptica) cytochroom P450-inducerende of -remmende geneesmiddelen

Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord op verdraagbaarheid en klinische respons bij het toevoegen of verwijderen van cytochroom P450-inductoren of -remmers, daar plasmaspiegels van perampanel kunnen worden verlaagd of verhoogd; de dosis van perampanel moet mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.

### Hepatotoxiciteit

Er zijn gevallen van hepatotoxiciteit (met name een verhoogd aantal leverenzymen) gemeld bij gebruik van perampanel in combinatie met andere anti-epileptica. Bewaking van de leverfunctie moet worden overwogen als een verhoogd aantal leverenzymen wordt waargenomen.

### Werkzame bestanddelen

#### *Lactose-intolerantie*

Fycompa bevat lactose, daarom dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Fycompa wordt niet gezien als een sterke inductor of remmer van cytochroom P450- of UGT-enzymen (zie rubriek 5.2).

### Hormonale anticonceptiva

Bij gezonde vrouwen die gedurende 21 dagen 12 mg (maar niet 4 of 8 mg/dag) gelijktijdig met een oraal combinatie-anticonceptivum ontvingen, bleek Fycompa de blootstelling aan levonorgestrel te verminderen (gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden werden elk verlaagd met 40%). De AUC van ethinylestradiol werd niet beïnvloed door Fycompa 12 mg terwijl de  $C_{max}$  met 18% werd verlaagd. Daarom dient de mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van progestageenbevattende hormonale anticonceptiva te worden overwogen voor vrouwen die Fycompa 12 mg/dag nodig hebben en dient een aanvullende, betrouwbare methode (spiraaltje (IUD), condoom) te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

## Interacties tussen Fycompa en andere anti-epileptica

Mogelijke interacties tussen Fycompa en andere anti-epileptica (AE's) werden beoordeeld in klinische onderzoeken. In een farmacokinetische populatieanalyse van drie gepoolde fase 3-onderzoeken bij adolescente en volwassen patiënten met partiële aanvallen, werd de invloed van Fycompa (maximaal 12 mg, eenmaal daags) op de farmacokinetiek van andere anti-epileptica beoordeeld. In een andere farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van twintig fase 1-onderzoeken waarin gezonde proefpersonen waren opgenomen die maximaal 36 mg Fycompa kregen, en één fase 2- en zes fase 3-onderzoeken bij pediatrische, adolescente en volwassen patiënten met partiële aanvallen of primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die eenmaal per dag maximaal 16 mg Fycompa kregen, werd de invloed van een gelijktijdig gebruik van anti-epileptica op de perampanelklaring beoordeeld. De effecten van deze interacties op de gemiddelde *steady-state* concentratie wordt samengevat in de volgende tabel.

<b>Gelijktijdig toegediend AE</b>	<b>Invloed van AE op Fycompa-concentratie</b>	<b>Invloed van Fycompa op AE-concentratie</b>
Carbamazepine	3-voudige verlaging	< 10% verlaging
Clobazam	Geen invloed	< 10% verlaging
Clonazepam	Geen invloed	Geen invloed
Lamotrigine	Geen invloed	< 10% verlaging
Levetiracetam	Geen invloed	Geen invloed
Oxcarbazepine	2-voudige verlaging	35% verhoging <sup>1)</sup>
Fenobarbital	20% verlaging	Geen invloed
Fenytoïne	2-voudige verlaging	Geen invloed
Topiramaat	20% verlaging	Geen invloed
Valproïnezuur	Geen invloed	< 10% verlaging
Zonisamide	Geen invloed	Geen invloed

1) Actieve metaboliet monohydroxycarbazepine werd niet beoordeeld.

Op basis van de resultaten van de farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen werd de totale klaring van Fycompa verhoogd bij gelijktijdige toediening met carbamazepine (3-voudig) en fenytoïne of oxcarbazepine (2-voudig), die bekende inductoren van metabolisatie-enzymen zijn (zie rubriek 5.2). Met dit effect dient rekening te worden gehouden en het dient te worden behandeld door toevoeging van of stoppen met deze anti-epileptica bij het behandelingsregime van een patiënt. Clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramaat, zonisamide, clobazam, lamotrigine en valproïnezuur hadden geen klinisch relevante invloed op de klaring van Fycompa.

Bij een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen was Fycompa niet op een klinisch relevante wijze van invloed op de klaring van clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoïne, topiramaat, zonisamide, carbamazepine, clobazam, lamotrigine en valproïnezuur, in de hoogste geëvalueerde dosis perampanel (12 mg/dag).

Perampanel bleek de klaring van oxcarbazepine met 26% te verlagen. Oxcarbazepine wordt snel gemetaboliseerd door middel van het cytosolische reductase-enzym tot de werkzame metaboliet, monohydroxycarbazepine. Het effect van perampanel op de concentraties monohydroxycarbazepine is niet bekend.

Perampanel wordt gedoseerd tot klinisch effect, ongeacht andere AE's.

## Effect van perampanel op CYP3A-substraten

Bij gezonde proefpersonen verlaagde Fycompa (6 mg eenmaal daags gedurende 20 dagen) de AUC van midazolam met 13%. Een sterkere vermindering van blootstelling aan midazolam (of andere gevoelige CYP3A-substraten) bij hogere doses Fycompa kan niet worden uitgesloten.

### Effect van cytochroom P450-inductoren op de farmacokinetiek van perampanel

Van sterke inductoren van cytochroom P450, zoals rifampicine en hypericum, wordt verwacht dat zij de perampanelconcentraties verlagen en de kans op hogere plasmaconcentraties van reactieve metabolieten in de aanwezigheid ervan is niet uitgesloten. Van felbamaat is aangetoond dat het de concentraties van bepaalde geneesmiddelen verlaagt en mogelijk ook perampanelconcentraties verlaagt.

### Effect van cytochroom P450-remmers op de farmacokinetiek van perampanel

Bij gezonde proefpersonen verhoogde de CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de AUC van perampanel met 20% en verlengde de halfwaardetijd van perampanel met 15% (67,8 u vs 58,4 u). Sterkere effecten kunnen niet worden uitgesloten wanneer perampanel wordt gecombineerd met een CYP3A-remmer met een langere halfwaardetijd dan ketoconazol of wanneer de remmer gedurende een langere behandelingsduur wordt gegeven.

### *Levodopa*

Bij gezonde proefpersonen had Fycompa (4 mg eenmaal daags gedurende 19 dagen) geen invloed op de  $C_{max}$  of AUC van levodopa.

### Alcohol

De effecten van perampanel op taken waarbij men alert en oplettend moet zijn, zoals rijvaardigheid, waren additief of supra-additief aan de effecten van alcohol zelf, zoals werd ontdekt in een farmacodynamisch interactie-onderzoek bij gezonde proefpersonen. Meerdere doses perampanel 12 mg/dag verhoogden de niveaus van boosheid, verwardheid en depressie zoals beoordeeld met behulp van de 'Profile of Mood State' 5-punts beoordelingsschaal (zie rubriek 5.1). Deze effecten zijn mogelijk ook te zien wanneer Fycompa wordt gebruikt in combinatie met andere depressiva voor het centrale zenuwstelsel (CZS).

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij een farmacokinetische populatieanalyse van adolescente patiënten in de leeftijd van  $\geq 12$  jaar en kinderen in de leeftijd van 4 t/m 11 jaar waren er geen merkbare verschillen vergeleken met de volwassen populatie.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie bij mannen en vrouwen

Fycompa wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij dit duidelijk nodig is. Fycompa kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva met progestageen verminderen. Daarom wordt een extra niet-hormonale vorm van anticonceptie aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van perampanel bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene effecten bij ratten of konijnen, maar embryotoxiciteit werd waargenomen bij ratten bij maternale toxische doses (zie rubriek 5.3). Fycompa wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

## Borstvoeding

Uit onderzoeken bij zogende ratten blijkt dat perampanel en/of de metabolieten ervan in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Het is niet bekend of perampanel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Fycompa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Bij het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werden bij vrouwtjes bij hoge doses (30 mg/kg) langdurige en onregelmatige oestriscycli waargenomen; deze veranderingen waren echter niet van invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Er waren geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Het effect van perampanel op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Fycompa heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Perampanel kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken, en kan daarom invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten worden geadviseerd geen voertuigen te besturen, geen complexe machines te bedienen en zich niet bezig te houden met andere mogelijk gevaarlijke activiteiten tot bekend is of perampanel van invloed is op hun vermogen deze taken uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In alle gecontroleerde en niet-gecontroleerde trials bij patiënten met partiële aanvallen hebben 1.639 patiënten perampanel ontvangen, van wie 1.147 gedurende 6 maanden en 703 langer dan 12 maanden werden behandeld.

In het gecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoek waarin patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen werden opgenomen, kregen 114 patiënten perampanel, van wie 68 gedurende 6 maanden en 36 langer dan 12 maanden behandeld werden.

Bijwerkingen die hebben geleid tot stoppen:

In de gecontroleerde fase 3 klinische trials bij patiënten met partiële aanvallen was het percentage van stoppen als gevolg van een bijwerking 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) en 13,7% (35/255) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van perampanel in de aanbevolen doses van respectievelijk 4 mg, 8 mg en 12 mg/dag en 1,4% (6/422) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen ( $\geq 1\%$  in de hele perampanel-groep en meer dan placebo) waren duizeligheid en somnolentie.

In de gecontroleerde fase 3 klinische trial bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen was het percentage van stoppen als gevolg van een bijwerking 4,9% (4/81) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van perampanel 8 mg, en 1,2% (1/82) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo. De bijwerking die het vaakst leidde tot stoppen ( $\geq 2\%$  in de perampanel-groep en meer dan placebo) was duizeligheid.

## Gebruik na het op de markt brengen

Ernstige ongewenste huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld bij behandeling met perampanel (zie rubriek 4.4).

## Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen, die werden geïdentificeerd op basis van beoordeling van de volledige veiligheidsdatabase van de klinische Fycompa-onderzoeken, vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust Toegenomen eetlust		
<b>Psychische stoornissen</b>		Agressie Boosheid Angst Verwarde toestand	Suïcidale ideatie Suïcidepoging Hallucinaties Psychotische stoornis	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid Somnolentie	Ataxie Dysartrie Evenwichtsstoornis Prikkelbaarheid		
<b>Oogaandoeningen</b>		Diplopie Wazig zien		
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Vertigo		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Misselijkheid		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)* Syndroom van Stevens-Johnson (SJS)*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>		Rugpijn		
<b>Algemene aandoeningen</b>		Gangstoornis Vermoeidheid		
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtstoename		
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Vallen		

\* Zie rubriek 4.4

## Pediatrie patiënten

Op basis van de klinische-trialdatabase van 196 adolescenten die in dubbelblinde studies aan perampanel waren blootgesteld voor partiële aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische

aanvallen, was het globale veiligheidsprofiel van adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen, behalve voor agressie, wat vaker bij adolescenten dan bij volwassenen werd waargenomen.

Op basis van de klinische-trialdatabase van 180 pediatrie patiënten die in een multicenter, open-label studie aan perampanel waren blootgesteld, was het globale veiligheidsprofiel van kinderen vergelijkbaar met het vastgestelde veiligheidsprofiel van adolescenten en volwassenen, behalve wat betreft somnolentie, prikkelbaarheid, agressie en agitatie, die vaker werden waargenomen bij de pediatrie studie dan bij studies bij adolescenten en volwassenen.

De beschikbare gegevens van kinderen gaven geen klinisch significante effecten aan van perampanel op de groei- en ontwikkelingsparameters, waaronder lichaamsgewicht, lengte, schildklierfunctie, IGF-1 (insulineachtige groeifactor 1), cognitie (zoals beoordeeld aan de hand van het Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule [ABNAS]), gedrag (zoals beoordeeld aan de hand van de Child Behavior Checklist [CBCL]) en behendigheid (zoals beoordeeld met de Lafayette Grooved Pegboard Test [LGPT]). De effecten op de lange termijn (meer dan 1 jaar) op het leervermogen, de intelligentie, de groei, de endocriene functie en de puberteit van kinderen zijn tot op heden onbekend.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn na het op de markt brengen van het geneesmiddel gevallen van opzettelijke en accidentele overdosering met perampanel gemeld bij pediatrie patiënten met doses tot 36 mg en bij volwassen patiënten met doses tot 300 mg. Enkele waargenomen bijwerkingen waren veranderde mentale status, agitatie, agressief gedrag, coma en een verminderd bewustzijnsniveau. De patiënten herstelden zonder sequelae.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor de effecten van perampanel.

Algemene ondersteunende zorg voor de patiënt is geïndiceerd inclusief monitoren van vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Met het oog op de lange halfwaardetijd zouden de effecten veroorzaakt door perampanel langdurig kunnen zijn. In verband met de lage nierklaring hebben speciale interventies zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie waarschijnlijk geen zin.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX22

#### Werkingsmechanisme

Perampanel is een eerste-in-zijn-klasse selectieve, niet-competitieve antagonist van de ionotropische  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazoolpropionzuur (AMPA)-glutamaatreceptor op postsynaptische neuronen. Glutamaat is de primaire excitatoire neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel en is betrokken bij een aantal neurologische stoornissen die worden veroorzaakt door neuronale overexcitatie. Van activering van AMPA-receptoren door glutamaat wordt gedacht dat het verantwoordelijk is voor het grootste deel van de snelle excitatoire synaptische transmissie in de hersenen. In *in-vitro*-studies concurreerde perampanel niet met AMPA voor het binden aan de

AMPA-receptor, maar werd perampanelbinding verdrongen door niet-competitieve AMPA-receptorantagonisten, hetgeen erop wijst dat perampanel een niet-competitieve AMPA-receptorantagonist is. *In vitro* remde perampanel door AMPA geïnduceerde (maar niet door NMDA geïnduceerde) verhoging van intracellulair calcium. *In vivo* verlengde perampanel de tijd tussen de aanvallen in een door AMPA geïnduceerd aanvalmodel significant.

Het exacte mechanisme waardoor perampanel zijn anti-epileptische effecten bij mensen uitoefent, dient nog volledig te worden opgehelderd.

#### Farmacodynamische effecten

Er is een farmacokinetische-farmacodynamische (werkzaamheids-) analyse uitgevoerd op basis van de gepoolde gegevens uit de 3 werkzaamheidsstudies voor partiële aanvallen. Daarnaast is er een farmacokinetische-farmacodynamische (werkzaamheids-) analyse uitgevoerd in één werkzaamheidsstudie voor primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. In beide analyses is de blootstelling aan perampanel gecorreleerd met vermindering van de aanvalsfrequentie.

#### *Psychomotorische prestatie*

Enkele en meerdere doses van 8 mg en 12 mg verstoorde de psychomotorische prestatie bij gezonde vrijwilligers op dosisgerelateerde wijze. De effecten van perampanel op complexe taken zoals de rijvaardigheid waren additief of supra-additief aan de schadelijke effecten van alcohol. De psychomotorische prestatie keerde binnen 2 weken na het stoppen met de perampanel-dosering terug naar basislijn.

#### *Cognitieve functie*

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers voor het bepalen van de effecten van perampanel op alertheid en geheugen met behulp van een standaard reeks beoordelingen, werden geen effecten van perampanel gevonden na enkele en meerdere doses perampanel tot maximaal 12 mg/dag.

In een placebogecontroleerd onderzoek dat is uitgevoerd bij adolescentie patiënten werden voor perampanel ten opzichte van placebo geen significante veranderingen waargenomen in cognitie, gemeten met de algemene cognitiescore van het *Cognitive Drug Research (CDR)*-systeem. In de *open-label* extensiefase werden na behandeling met perampanel gedurende 52 weken geen significante veranderingen waargenomen in de algemene score van het CDR-systeem (zie rubriek 5.1 Pediatriche patiënten).

In een niet-gecontroleerd, open-label onderzoek dat werd uitgevoerd bij pediatriche patiënten, werden na de adjuvante therapie met perampanel geen klinisch belangrijke veranderingen waargenomen in cognitie ten opzichte van de uitgangswaarde die aan de hand van ABNAS was gemeten (zie rubriek 5.1 Pediatriche populatie).

#### *Alertheid en stemming*

Alertheidsniveaus (prikkelbaarheid) namen bij gezonde proefpersonen die werden gedoseerd met perampanel van 4 tot 12 mg/dag op dosisgerelateerde wijze af. Stemming verslechterde alleen na dosering van 12 mg/dag; de stemmingswisselingen waren klein en gaven een algemene vermindering van alertheid weer. Meerdere doses perampanel 12 mg/dag versterkten ook de effecten van alcohol op waakzaamheid en alertheid en verhoogden de niveaus van boosheid, verwardheid en depressie zoals bepaald met behulp van de 'Profile of Mood State' 5-punts beoordelingsschaal.

#### *Hartelektrofysiologie*

Perampanel verlengde niet het QTc-interval bij toediening in dagelijkse doses tot maximaal 12 mg/dag en had geen dosisgerelateerd of klinisch belangrijk effect op de duur van QRS.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Partiële aanvallen*

De werkzaamheid van perampanel bij partiële aanvallen werd vastgesteld in drie 19 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter trials met adjunctieve behandeling bij volwassen en adolescente patiënten. Patiënten hadden partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie en werden niet adequaat onder controle gehouden met één tot drie gelijktijdige AE's. Tijdens een 6 weken durende basislijnperiode moesten patiënten meer dan vijf aanvallen hebben zonder aanvalsvrije periode van meer dan 25 dagen. In deze drie trials hadden patiënten een gemiddelde epilepsieduur van ongeveer 21,06 jaar. Tussen 85,3% en 89,1% van de patiënten nam twee tot drie gelijktijdige AE's met of zonder gelijktijdige vagale-zenuwstimulatie.

Tijdens twee onderzoeken (onderzoek 304 en 305) werden doses perampanel 8 en 12 mg/dag vergeleken met placebo en in het derde onderzoek (onderzoek 306) werden doses perampanel 2, 4 en 8 mg/dag vergeleken met placebo. In alle drie de trials werden patiënten, na een 6 weken durende basislijnfase om de basislijn-aanvalsfrequentie vast te stellen voorafgaand aan randomisatie, gerandomiseerd en getitreerd naar de gerandomiseerde dosis. Tijdens de titratiefase in alle drie de trials, werd de behandeling geïnitieerd op 2 mg/dag en in wekelijkse stappen van 2 mg/dag verhoogd tot de targetdosis. Patiënten die onaanvaardbare bijwerkingen ondervonden, konden op dezelfde dosis blijven of hun dosis laten verlagen naar de vorige getolereerde dosis. In alle drie de trials werd de titratiefase gevolgd door een onderhoudsfase die 13 weken duurde, gedurende welke tijd patiënten op een stabiele dosis perampanel moesten blijven.

De gepoolde 50%-responderpercentages waren placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% en 12 mg 35%. Een statistisch significant effect op de vermindering in de 28 dagen-aanvalsfrequentie (basislijn tot behandelingsfase) in vergelijking met de placebogroep werd waargenomen bij behandeling met perampanel in doses van 4 mg/dag (Onderzoek 306), 8 mg/dag (Onderzoeken 304, 305 en 306) en 12 mg/dag (Onderzoeken 304 en 305). De 50% responderpercentages in de 4 mg-, 8 mg- en 12 mg-groepen waren respectievelijk 23,0%, 31,5%, en 30,0% in combinatie met enzyminducerende anti-epileptica en waren 33,3%, 46,5% en 50,0% wanneer perampanel werd gegeven in combinatie met niet-enzyminducerende anti-epileptica. Deze onderzoeken tonen aan dat eenmaaldaagse toediening van perampanel in doses van 4 mg tot 12 mg aanzienlijk werkzamer was dan placebo als adjunctieve behandeling in deze populatie.

Gegevens uit placebogecontroleerde onderzoeken geven aan dat verbetering in het onder controle houden van aanvallen wordt waargenomen bij een eenmaaldaagse dosis perampanel van 4 mg en dit voordeel wordt versterkt naarmate de dosis wordt verhoogd tot 8 mg/dag. Er werd geen werkzaamheidsvoordeel waargenomen bij de dosis van 12 mg in vergelijking met de dosis van 8 mg in de totale populatie. Voordeel bij de dosis van 12 mg werd waargenomen bij sommige patiënten die de dosis van 8 mg verdragen en wanneer de klinische respons op die dosis onvoldoende was. Een klinisch zinvolle vermindering in aanvalsfrequentie ten opzichte van placebo werd al in de tweede doseringsweek bereikt, toen patiënten een dagelijkse dosis van 4 mg bereikten.

1,7 tot 5,8% van de patiënten die perampanel gebruikten in de klinische onderzoeken werden aanvalsvrij gedurende de onderhoudsperiode van 3 maanden, in vergelijking met 0% - 1,0% op placebo.

### *Open-label extensie-onderzoek*

Zevenennegentig procent van de patiënten die de gerandomiseerde trials bij patiënten met aanvallen met partieel begin hebben voltooid, werd opgenomen in het *open-label* extensie-onderzoek (n=1186). Patiënten uit de gerandomiseerde trial werden overgezet op perampanel gedurende 16 weken gevolgd door een langdurige onderhoudsperiode ( $\geq 1$  jaar). Het numerieke gemiddelde van de dagelijkse dosis was 10,05 mg.

### *Primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen*

Het gebruik van perampanel als adjuvante therapie bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie die primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen krijgen, werd onderbouwd in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd



onderzoek (Studie 332). Patiënten die in aanmerking kwamen, die een stabiele dosis van 1 tot 3 AED's gebruikten en die tijdens de 8 weken durende basislijnperiode minstens 3 primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hadden ervaren, werden ofwel naar perampanel ofwel naar placebo gerandomiseerd. De populatie bestond uit 164 patiënten (perampanel N=82, placebo N=82). De patiënten werden gedurende een periode van vier weken naar een streefdosis van 8 mg per dag of naar de hoogste verdraagbare dosis getitreerd en werden vervolgens nog eens 13 weken behandeld met het laatste dosisniveau dat op het einde van de titratieperiode werd bereikt. De totale behandelingsperiode bedroeg 17 weken. Het onderzoeksgeneesmiddel werd eenmaal daags toegediend.

Het 50%-responderpercentage voor primaire gegeneraliseerde tonische-klonische aanvallen tijdens de onderhoudsperiode was significant hoger in de perampanel-groep (58,0%) dan in de placebogroep (35,8%),  $P=0,0059$ . Het 50%-responderpercentage bedroeg 22,2% in combinatie met enzyminducerende anti-epileptica en 69,4% wanneer perampanel in combinatie met niet-enzyminducerende anti-epileptica werd gegeven. Het aantal patiënten in de perampanel-groep dat enzyminducerende anti-epileptica nam, was gering ( $n=9$ ). Het mediane percentage verandering in de frequentie van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen per 28 dagen tijdens de titratie- en onderhoudsperiode (gecombineerd) in vergelijking met de periode vóór randomisatie, was hoger bij perampanel (-76,5%) dan bij placebo (-38,4%),  $P<0,0001$ . Gedurende de onderhoudsperiode van 3 maanden was 30,9% (25/81) van de patiënten die perampanel gebruikten in klinische onderzoeken vrij van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (PGTC-aanvallen), in vergelijking met 12,3% (10/81) op placebo.

#### *Andere subtypes van idiopathische gegeneraliseerde aanval*

De werkzaamheid en veiligheid van perampanel bij patiënten met myoklonische aanvallen zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om tot conclusies te komen.

De werkzaamheid van perampanel bij de behandeling van absence-aanvallen is niet aangetoond.

In onderzoek 332, bij patiënten met PGTC-aanvallen die ook gelijktijdige myoklonische aanvallen hadden, werd afwezigheid van aanvallen bereikt bij 16,7% (4/24) op perampanel in vergelijking met 13,0% (3/23) bij patiënten op placebo. Bij patiënten met gelijktijdige absence-aanvallen werd afwezigheid van aanvallen bereikt bij 22,2% (6/27) op perampanel in vergelijking met 12,1% (4/33) op placebo. Afwezigheid van alle aanvallen werd bereikt bij 23,5% (19/81) van patiënten op perampanel in vergelijking met 4,9% (4/81) van patiënten op placebo.

#### *Open-label extensie-onderzoek*

Honderdveertien (81,4%) van de 140 patiënten die onderzoek 332 hebben voltooid, werden opgenomen in het extensie-onderzoek. Patiënten uit de gerandomiseerde trial werden overgezet op perampanel gedurende 6 weken gevolgd door een langdurige onderhoudsperiode ( $\geq 1$  jaar). In het extensie-onderzoek kreeg 73,7% (84/114) van de patiënten een modale dagdosis perampanel van meer dan 4 tot 8 mg/dag en 16,7% (19/114) kreeg een modale dagdosis van meer dan 8 tot 12 mg/dag. Na 1 jaar behandeling in het extensie-onderzoek werd bij 65,9% (29/44) van de patiënten een daling van minstens 50% in de frequentie van PGTC-aanvallen gezien (in vergelijking met hun basislijn-aanvalsfrequentie vóór toediening van perampanel). Deze gegevens kwamen overeen met die voor percentage verandering in aanvalsfrequentie en toonden aan dat het 50%-responderpercentage voor PGTC-aanvallen over het algemeen stabiel bleef in de tijd, vanaf ongeveer week 26 tot het einde van jaar 2. Vergelijkbare resultaten werden vastgesteld wanneer alle aanvallen en de afwezigheid versus aanwezigheid van myoklonische aanvallen werden beoordeeld in de tijd.

#### *Conversie naar monotherapie*

In een retrospectief onderzoek van de klinische praktijk werden 51 patiënten met epilepsie die perampanel als adjuvante behandeling toegediend kregen, overgeschakeld op monotherapie met perampanel. De meeste van deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van partiële aanvallen. Veertien (14) van hen (27%) schakelden opnieuw over op adjuvante therapie in de maanden die volgden. Vierendertig (34) patiënten werden gedurende ten minste 6 maanden opgevolgd en van hen bleven er 24 (71%) op monotherapie met perampanel gedurende ten minste 6 maanden. Tien (10) patiënten werden gedurende ten minste 18 maanden opgevolgd en van hen bleven er 3 (30%) op monotherapie met perampanel gedurende ten minste 18 maanden.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Fycompa in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met behandelingsresistente epilepsieën (localisatiegerelateerde en leeftijdgerelateerde epilepsiesyndromen) (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij adolescenten en kinderen).

De drie centrale dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken omvatten 143 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. De resultaten bij deze adolescenten kwamen overeen met de resultaten die werden gezien bij de volwassen populatie.

In Studie 332 werden 22 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar opgenomen. De resultaten bij deze adolescenten kwamen overeen met de resultaten die werden gezien bij de volwassen populatie.

Een 19 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een *open-label* extensiefase (Studie 235) werd uitgevoerd ter evaluatie van de effecten van Fycompa op korte termijn op cognitie (streefdosisbereik van 8 tot 12 mg eenmaal daags) als adjuvante therapie bij 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) adolescente patiënten, in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar, met partiële aanvallen die ontoereikend onder controle zijn. De cognitieve functie werd beoordeeld met de *Global Cognition t-Score* van het *Cognitive Drug Research (CDR)*-systeem, wat een samengestelde score is, afgeleid van 5 domeinen die *Power of Attention*, *Continuity of Attention*, *Quality of Episodic Secondary Memory*, *Quality of Working Memory* en *Speed of Memory* testen. De gemiddelde verandering (SD) vanaf basislijn tot het einde van de dubbelblinde behandeling (19 weken) in de *Global Cognition t-Score* van het CDR-systeem bedroeg 1,1 (7,14) in de placebogroep en (min) -1,0 (8,86) in de perampanel-groep, met een verschil in LS gemiddelden tussen de behandelingsgroepen (95% BI) = (min) -2,2 (-5,2; 0,8). Er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen ( $p = 0,145$ ). De *Global Cognition t-Scores* van het CDR-systeem voor placebo en perampanel bedroegen respectievelijk 41,2 (10,7) en 40,8 (13,0) bij de basislijn. Voor patiënten met perampanel in de *open-label* extensiefase ( $n = 112$ ) bedroeg de gemiddelde verandering (SD) vanaf basislijn tot het einde van de *open-label* behandeling (52 weken) in de *Global Cognition t-Score* van het CDR-systeem (min) -1,0 (9,91). Dit was niet statistisch significant ( $p = 0,96$ ). Na maximaal 52 weken behandeling met perampanel ( $n = 114$ ) werd geen effect waargenomen op de botgroei. Er werden geen effecten gezien op gewicht, lengte en seksuele ontwikkeling tot 104 weken behandeling ( $n = 114$ ).

Er werd een niet-gecontroleerd, open-label onderzoek (onderzoek 311) uitgevoerd om de relatie tussen blootstelling en werkzaamheid van perampanel als adjuvante therapie te beoordelen bij 180 pediatrische patiënten (van 4 t/m 11 jaar) met onvoldoende gecontroleerde partiële aanvallen of primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De patiënten werden gedurende 11 weken getitreerd naar een streefdosis van 8 mg/dag of naar de hoogste verdraagbare dosis (maximaal 12 mg/dag) voor patiënten die niet gelijktijdig CYP3A-inducerende anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine en fenytoïne) gebruikten, of naar 12 mg/dag of de hoogste verdraagbare dosis (maximaal 16 mg/dag) voor patiënten die wel gelijktijdig CYP3A-inducerende anti-epileptica gebruikten. De dosis perampanel die aan het einde van de titratie werd bereikt, werd gedurende 12 weken behouden (in totaal 23 weken blootstelling) na beëindiging van het hoofdonderzoek. Patiënten die deelnamen aan de extensiefase, werden 29 extra weken behandeld en in totaal gedurende 52 weken blootgesteld.

Bij patiënten met partiële aanvallen ( $n = 148$  patiënten) bedroegen de gemiddelde verandering in de frequentie van de aanvallen per 28 dagen, het responderpercentage van 50% of hoger, en het aanvalsvrije percentage na 23 weken van behandeling met perampanel respectievelijk -40,1%, 46,6% ( $n = 69/148$ ) en 11,5% ( $n = 17/148$ ) van het totale aantal partiële aanvallen. Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52:  $n = 108$  patiënten, -69,4%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 62,0%,  $n = 67/108$ ) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 13,0%,  $n = 14/108$ ) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden.

In een subset van patiënten met partiële aanvallen en secundair gegeneraliseerde aanvallen (n = 54 patiënten) waren de bijbehorende waarden respectievelijk -58,7%, 64,8% (n = 35/54) en 18,5% (n = 10/54) voor secundair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 41 patiënten, -73,8%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 80,5%, n = 33/41) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 24,4%, n = 10/41) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden.

Bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (n = 22 patiënten, waarvan 19 patiënten een leeftijd hadden van 7 tot < 12 jaar en 3 patiënten een leeftijd van 4 tot < 7 jaar) bedroegen de gemiddelde verandering in de frequentie van de aanvallen per 28 dagen, het responderpercentage van 50% of hoger, en het aanvalsvrije percentage respectievelijk -69,2%, 63,6% (n = 14/22) en 54,5% (n = 12/22). Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 13 patiënten, -100,0%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 61,5%, n = 8/13) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 38,5%, n = 5/13) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden. Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het een klein aantal patiënten betreft.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in een subset van patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) (n = 19 patiënten, waarvan 17 patiënten een leeftijd hadden van 7 tot < 12 jaar en 2 patiënten een leeftijd van 4 tot < 7 jaar): de bijbehorende waarden bedroegen respectievelijk -56,5%, 63,2% (n = 12/19) en 52,6% (n = 10/19). Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 11 patiënten, -100,0%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 54,5%, n = 6/11) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 36,4%, n = 4/11) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden. Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het een klein aantal patiënten betreft.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van perampanel is bestudeerd bij gezonde volwassen proefpersonen (leeftijdsbereik 18 tot 79 jaar), volwassenen, adolescenten en kinderen met partiële aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, volwassenen met de ziekte van Parkinson, volwassenen met diabetische neuropathie, volwassenen met multipale sclerose en patiënten met een leverfunctiestoornis.

### Absorptie

Perampanel wordt gemakkelijk geabsorbeerd na orale toediening zonder aanwijzing van duidelijk *first-pass*-metabolisme. Gelijktijdige toediening van perampanel-tabletten met een vetrijke maaltijd had geen invloed op de piekplasmablootstelling ( $C_{max}$ ) of totale blootstelling ( $AUC_{0-\infty}$ ) van perampanel. De  $t_{max}$  was vertraagd met ongeveer 1 uur in vergelijking met toediening in nuchtere condities.

### Distributie

Gegevens uit *in-vitro*-onderzoeken geven aan dat perampanel ongeveer voor 95% is gebonden aan plasmaproteïnen.

*In-vitro*-onderzoeken tonen aan dat perampanel geen substraat of significante remmer is van de organische anion-transporterende polypeptiden (OATP) 1B1 en 1B3, organische aniontransporters (OAT) 1, 2, 3 en 4, organische kationtransporters (OCT) 1, 2 en 3 en de effluxtransporters P-glycoproteïne en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

## Biotransformatie

Perampanel wordt voor een groot deel gemetaboliseerd via primaire oxidatie en daaropvolgende glucuronidering. De metabolisering van perampanel wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A op basis van resultaten van klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen die radiogelabeld perampanel kregen toegediend en ondersteund door *in-vitro*-onderzoeken met behulp van recombinante humane CYP's en humane levermicrosomen.

Na toediening van radiogelabeld perampanel werden alleen sporenhoeveelheden perampanelmetabolieten waargenomen in plasma.

## Eliminatie

Na toediening van een radiogelabelde dosis perampanel aan ofwel 8 gezonde volwassen of oudere proefpersonen, werd ongeveer 30% van de teruggevonden radioactiviteit gevonden in de urine en 70% in de feces. In urine en feces bestond teruggevonden radioactiviteit voornamelijk uit een mengsel van oxidatieve en geconjugeerde metabolieten. In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens uit 19 fase 1-onderzoeken, was de gemiddelde  $t_{1/2}$  van perampanel 105 uur. Bij dosering in combinatie met de sterke CYP3A-inductor carbamazepine was de gemiddelde  $t_{1/2}$  25 uur.

## Lineariteit/non-lineariteit

In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van twintig fase 1-onderzoeken met gezonde proefpersonen die tussen 0,2 en 36 mg perampanel kregen in één dosis of meerdere doses, één fase 2- en vijf fase 3-onderzoeken met patiënten met partiële aanvallen die tussen 2 en 16 mg perampanel per dag kregen, en twee fase 3-onderzoeken met patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die tussen 2 en 14 mg perampanel per dag kregen, werd een lineair verband gevonden tussen dosis en perampanelplasmaconcentraties.

## Speciale populaties

### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van perampanel na een enkele dosis van 1 mg werd geëvalueerd bij 12 patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh A en B) in vergelijking met 12 gezonde, demografisch overeenkomende proefpersonen. De gemiddelde schijnbare klaring van ongebonden perampanel bij patiënten met een lichte functiestoornis was 188 ml/min vs. 338 ml/min bij overeenkomende controlepersonen en was bij patiënten met een matige functiestoornis 120 ml/min vs. 392 ml/min bij overeenkomende controlepersonen. De  $t_{1/2}$  was langer bij patiënten met een lichte functiestoornis (306 u vs 125 u) en een matige functiestoornis (295 u vs 139 u) in vergelijking met overeenkomende gezonde proefpersonen.

### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van perampanel is niet formeel geëvalueerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Perampanel wordt bijna uitsluitend geëlimineerd door middel van metabolisatie gevolgd door snelle excretie van metabolieten; alleen sporenhoeveelheden perampanel-metabolieten worden waargenomen in plasma. Bij een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen, met een creatinineklaring variërend van 39 tot 160 ml/min, die perampanel ontvingen tot maximaal 12 mg/dag bij placebogecontroleerde klinische trials, werd de perampanelklaring niet beïnvloed door creatinineklaring. In een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die perampanel ontvingen tot 8 mg/dag in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek, werd de perampanelklaring niet beïnvloed door de basislijn-creatinineklaring.

### *Geslacht*

Bij een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met partiële aanvallen die perampanel ontvingen tot 12 mg/dag en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die

perampanel ontvingen tot 8 mg/dag bij placebogecontroleerde klinische trials, was de klaring van perampanel bij vrouwen (0,54 l/u) 18% lager dan bij mannen (0,66 l/u).

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Bij een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met partiële aanvallen (leeftijd variërend van 12 tot 74 jaar) en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (leeftijd variërend van 12 tot 58 jaar) die perampanel tot maximaal 8 of 12 mg/dag ontvingen in placebogecontroleerde klinische trials, werd geen significant effect van leeftijd op de perampanel-klaring gevonden. Bij ouderen wordt een dosisaanpassing niet nodig geacht (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatrische patiënten*

In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van kinderen in de leeftijd van 4 t/m 11 jaar, adolescentie patiënten in de leeftijd van  $\geq 12$  jaar en volwassenen, nam de klaring van perampanel toe met een toename in lichaamsgewicht. Daarom moet de dosis voor kinderen van 4 t/m 11 jaar met een lichaamsgewicht van  $< 30$  kg worden aangepast (zie rubriek 4.2).

### Geneesmiddelinteractiestudies

#### *In-vitro-beoordeling van geneesmiddelinteracties*

##### *Remming van geneesmiddelmetaboliserende enzymen*

Bij humane levermicrosomen had perampanel (30  $\mu\text{mol/l}$ ), wat betreft de belangrijke hepatische CYP's en UGT's, een zwak remmend effect op CYP2C8 en UGT1A9.

##### *Inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen*

In vergelijking met positieve controles (inclusief fenobarbital, rifampicine), bleek perampanel, van de belangrijke hepatische CYP's en UGT's, in gekweekte humane hepatocyten CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) en CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ) zwak te induceren.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Bij het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werden bij vrouwtjes bij de maximale getolereerde dosis (30 mg/kg) langdurige en onregelmatige oestriscyclus waargenomen; deze veranderingen waren echter niet van invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Er zijn geen effecten waargenomen op de mannelijke vruchtbaarheid.

De uitscheiding in de melk werd 10 dagen *post-partum* bij ratten gemeten. De concentraties piekten na één uur en waren 3,65 keer zo hoog als de plasmaconcentraties.

In een pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij ratten, werden abnormale worp- en borstvoedingsomstandigheden waargenomen bij maternale toxische doses en het aantal doodgeborenen was hoger bij nakomelingen. Gedrags- en reproductieve ontwikkeling van de nakomelingen werd niet beïnvloed, maar sommige parameters van fysieke ontwikkeling vertoonden enige vertraging, die waarschijnlijk secundair is aan de op farmacologie gebaseerde CZS-effecten van perampanel. De placentaire transfer was relatief laag; 0,09% of minder van de toegediende dosis werd gevonden in de foetus.

Niet-klinische gegevens geven aan dat perampanel niet genotoxisch was en geen carcinogeen potentieel had. De toediening van maximale getolereerde doses aan ratten en apen resulteerde in farmacologisch te verklaren klinische CZS-verschijnselen en een verlaagd uiteindelijk lichaamsgewicht. Er waren geen veranderingen die rechtstreeks toe te schrijven waren aan perampanel bij klinische pathologie of histopathologie.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Fycompa 2 mg, 4 mg filmomhulde tabletten

##### Kern

Lactose-monohydraat  
Laag-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose  
Povidon K-29/32  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg filmomhulde tabletten

##### Kern

Lactose-monohydraat  
Laag-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose  
Povidon K-29/32  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Fycompa 2 mg filmomhulde tabletten

##### Filmomhulling

Hypromellose 2910  
Talk  
Macrogol 8000  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)

#### Fycompa 4 mg filmomhulde tabletten

##### Filmomhulling

Hypromellose 2910  
Talk  
Macrogol 8000  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide rood (E172)

#### Fycompa 6 mg filmomhulde tabletten

##### Filmomhulling

Hypromellose 2910  
Talk  
Macrogol 8000  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide rood (E172)

### Fycompa 8 mg filmomhulde tabletten

#### Filmomhulling

Hypromellose 2910

Talk

Macrogol 8000

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

### Fycompa 10 mg filmomhulde tabletten

#### Filmomhulling

Hypromellose 2910

Talk

Macrogol 8000

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

FD&C Blue #2 Indigokarmijnaluminiumlak (E132)

### Fycompa 12 mg filmomhulde tabletten

#### Filmomhulling

Hypromellose 2910

Talk

Macrogol 8000

Titaandioxide (E171)

FD&C Blue #2 Indigokarmijnaluminiumlak (E132)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminium blisterverpakkingen

### Fycompa 2 mg filmomhulde tabletten

Verpakking van 7 alleen voor de eerste doseringsweek, 28 en 98.

### Fycompa 4 mg filmomhulde tabletten

4 mg – verpakkingen van 7, 28, 84 en 98.

### Fycompa 6 mg filmomhulde tabletten

6 mg – verpakkingen van 7, 28, 84 en 98.

### Fycompa 8 mg filmomhulde tabletten

8 mg – verpakkingen van 7, 28, 84 en 98.

Fycompa 10 mg filmomhulde tabletten  
10 mg – verpakkingen van 7, 28, 84 en 98.

Fycompa 12 mg filmomhulde tabletten  
12 mg – verpakkingen van 7, 28, 84 en 98.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Duitsland  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/776/001-023

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2012  
Datum van laatste verlenging: 6 april 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fycompa 0,5 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 0,5 mg perampanel.

Elke fles van 340 ml bevat 170 mg perampanel.

### Hulpstof met bekend effect:

elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 175 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Witte tot gebroken witte suspensie

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Fycompa (perampanel) is geïndiceerd als adjuvante therapie bij de behandeling van:

- partiële aanvallen met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 4 jaar;
- primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 7 jaar met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Om de balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid te optimaliseren, moet Fycompa worden getitreerd op basis van de individuele respons van de patiënt.

Perampanel suspensie dient eenmaal daags bij het naar bed gaan oraal te worden ingenomen.

Het kan al dan niet met voedsel worden ingenomen, maar bij voorkeur altijd onder dezelfde condities.

Overschakelen tussen de tabletformulering en de suspensieformulering dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 5.2).

De arts dient de meest geschikte formulering en sterkte voor te schrijven op basis van het gewicht en de dosis.

#### *Partiële aanvallen*

Van perampanel in doses van 4 mg/dag tot 12 mg/dag is aangetoond dat het een effectieve behandeling is bij partiële aanvallen.

De volgende tabel bevat de aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 4 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	Volwassene/adolescent (vanaf 12 jaar)	Kinderen (4 - 11 jaar); met een gewicht van:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag (4 ml/dag)	2 mg/dag (4 ml/dag)	1 mg/dag (2 ml/dag)	1 mg/dag (2 ml/dag)
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (2 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (2 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen onderhoudsdosis	4 - 8 mg/dag (8 - 16 ml/dag)	4 - 8 mg/dag (8 - 16 ml/dag)	4 - 6 mg/dag (8 - 12 ml/dag)	2 - 4 mg/dag (4 - 8 ml/dag)
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (2 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	0,5 mg/dag (1 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag (24 ml/dag)	12 mg/dag (24 ml/dag)	8 mg/dag (16 ml/dag)	6 mg/dag (12 ml/dag)

*Volwassenen, adolescenten met leeftijd van ≥ 12 jaar*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 2 mg/dag (4 ml/dag). De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 2 mg (4 ml) (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag (8 ml/dag) tot 8 mg/dag (16 ml/dag). Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag (16 ml/dag), kan de dosis in stappen van 2 mg/dag (4 ml/dag) worden verhoogd tot 12 mg/dag (24 ml/dag). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

*Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 30 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 2 mg/dag (4 ml/dag). De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 2 mg (4 ml/dag) (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag (8 ml/dag) tot 8 mg/dag (16 ml/dag). Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag (16 ml/dag), kan de dosis in stappen van 2 mg/dag (4 ml/dag) worden verhoogd tot 12 mg/dag (24 ml/dag). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

*Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 20 kg en < 30 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 1 mg/dag (2 ml/dag). De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 1 mg (2 ml/dag) (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag (8 ml/dag) tot 6 mg/dag (12 ml/dag). Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 6 mg/dag (12 ml/dag) kan de dosis in stappen van 1 mg/dag (2 ml/dag) worden verhoogd tot 8 mg/dag (16 ml/dag). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van < 20 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden geïnitieerd met een dosis van 1 mg/dag (2 ml/dag). De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 1 mg (2 ml/dag) (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 2 mg/dag (4 ml/dag) tot 4 mg/dag (8 ml/dag). Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 4 mg/dag (8 ml/dag) kan de dosis in stappen van 0,5 mg/dag (1 ml/dag) worden verhoogd tot 6 mg/dag (12 ml/dag). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen*

Het is aangetoond dat perampanel bij een dosis van maximaal 8 mg/dag effectief is bij gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.

De volgende tabel bevat de aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 7 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	Volwassene/adolescent (vanaf 12 jaar)	Kinderen (7 - 11 jaar); met een gewicht van:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag (4 ml/dag)	2 mg/dag (4 ml/dag)	1 mg/dag (2 ml/dag)	1 mg/dag (2 ml/dag)
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (2 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (2 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen onderhoudsdosis	Maximaal 8 mg/dag (maximaal 16 ml/dag)	4 - 8 mg/dag (8 - 16 ml/dag)	4 - 6 mg/dag (8 - 12 ml/dag)	2 - 4 mg/dag (4 - 8 ml/dag)
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (4 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (2 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	0,5 mg/dag (1 ml/dag) (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag (24 ml/dag)	12 mg/dag (24 ml/dag)	8 mg/dag (16 ml/dag)	6 mg/dag (12 ml/dag)

#### *Volwassenen, adolescenten met leeftijd van ≥ 12 jaar*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 2 mg/dag (4 ml/dag). De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 2 mg (4 ml) worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd), tot een onderhoudsdosis van maximaal 8 mg/dag (16 ml/dag). Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag (16 ml/dag) mag de dosis verder worden verhoogd tot 12 mg/dag (24 ml/dag), wat bij sommige patiënten effectief kan zijn (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5), mag titratie niet vaker plaatsvinden dan met intervallen van 2 weken. Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5), mag titratie niet vaker plaatsvinden dan met intervallen van 1 week.

#### *Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 30 kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 2 mg/dag (4 ml/dag). De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 2 mg/dag (4 ml/dag) worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd), tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag (8 ml/dag) tot 8 mg/dag

(16 ml/dag). Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag (16 ml/dag) kan de dosis in stappen van 2 mg/dag (4 ml/dag) worden verhoogd tot 12 mg/dag (24 ml/dag). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5), dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5), dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van $\geq 20$ kg en $< 30$ kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 1 mg/dag (2 ml/dag). De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 1 mg/dag (2 ml/dag) worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd), tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag (8 ml/dag) tot 6 mg/dag (12 ml/dag). Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 6 mg/dag kan de dosis in stappen van 1 mg/dag (2 ml/dag) worden verhoogd tot 8 mg/dag (16 ml/dag). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5), dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5), dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van $< 20$ kg*

Behandeling met Fycompa dient te worden gestart met een dosis van 1 mg/dag (2 ml/dag). De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 1 mg/dag (2 ml/dag) worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 2 mg/dag (4 ml/dag) tot 4 mg/dag (8 ml/dag). Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 4 mg/dag (8 ml/dag) kan de dosis in stappen van 0,5 mg/dag (1 ml/dag) worden verhoogd tot 6 mg/dag (12 ml/dag). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5), dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5), dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

#### *Behandeling stoppen*

Men wordt geadviseerd geleidelijk te stoppen om de mogelijke kans op rebound-aanvallen tot een minimum te beperken. In verband met zijn lange halfwaardetijd en daaruitvolgende trage daling van plasmaconcentraties, kan echter abrupt worden gestopt met perampanel wanneer dat absoluut nodig is.

#### *Gemiste doses*

Eén gemiste dosis: daar perampanel een lange halfwaardetijd heeft, dient de patiënt te wachten en zijn/haar volgende dosis volgens plan in te nemen.

Wanneer er meer dan één dosis is gemist, gedurende een doorlopende periode van minder dan 5 halfwaardetijden (3 weken voor patiënten die geen perampanelmetabolisatie-inducerende anti-epileptica (AED's) innemen, 1 week voor patiënten die perampanelmetabolisatie-inducerende AED's innemen (zie rubriek 4.5)), dient men te overwegen de behandeling opnieuw te starten vanaf het laatste dosisniveau.

Wanneer een patiënt gedurende een doorlopende periode van meer dan 5 halfwaardetijden is gestopt met perampanel, wordt geadviseerd dat men de hierboven gegeven aanbevelingen voor de initiële dosering volgt.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Klinische onderzoeken van Fycompa bij epilepsie omvatten niet voldoende aantallen patiënten van 65 jaar en ouder om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Analyse van veiligheidsinformatie bij 905 met perampanel behandelde oudere patiënten (in dubbelblinde onderzoeken die werden uitgevoerd bij niet-epilepsie-indicaties) heeft geen leeftijdgerelateerde

verschillen in het veiligheidsprofiel aangetoond. In combinatie met het ontbreken van leeftijdgerelateerd verschil in blootstelling aan perampanel, geven de resultaten aan dat dosisaanpassing bij ouderen niet nodig is. Bij ouderen dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van perampanel en dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van geneesmiddelinteractie bij patiënten die meerdere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Gebruik bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis of patiënten die hemodialyse ondergaan, wordt afgeraden.

#### *Leverfunctiestoornis*

Dosisverhogingen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis dienen te worden gebaseerd op klinische respons en verdraagbaarheid. Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis kan de dosering worden geïnitieerd op 2 mg (4 ml). Patiënten dienen niet sneller dan om de 2 weken op basis van verdraagbaarheid en werkzaamheid te worden opgetitreerd met doses van 2 mg (4 ml).

De perampanel-dosering voor patiënten met een lichte of matige functiestoornis dient de 8 mg niet te overschrijden.

Gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt afgeraden.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van perampanel zijn nog niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 4 jaar met indicatie van partiële aanvallen en bij kinderen jonger dan 7 jaar met indicatie van primaire generaliseerde tonisch-clonische aanvallen.

#### Wijze van toediening

Fycompa is voor oraal gebruik.

Vorbereiding: de druk-in-flesadapter (PIBA) die wordt geleverd in de productdoos dient voorafgaand aan gebruik stevig in de hals van de fles te worden gedrukt en voor de duur van het gebruik van de fles te blijven zitten. De doseerspuit voor orale toediening dient in de PIBA te worden ingebracht en de dosis te worden onttrokken aan de omgekeerde fles. De dop dient na elk gebruik te worden teruggeplaatst. De dop past goed wanneer de PIBA op zijn plaats zit.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Suïcidale ideatie

Suïcidale ideatie en gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een klein verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor perampanel niet uit.

Daarom dienen patiënten (kinderen, adolescenten en volwassenen) te worden gemonitord op verschijnselen van suïcidale ideatie en gedrag en dient men de juiste behandeling te overwegen. Bij het optreden van verschijnselen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag dient men patiënten (en zorgverleners van patiënten) te adviseren medisch advies te vragen.

### Ernstige ongewenste huidreacties

Ernstige ongewenste huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), die levensbedreigend kunnen zijn of fatale gevolgen kunnen hebben, zijn gemeld (frequentie niet bekend; zie rubriek 4.8) bij behandeling met perampanel.

De patiënt dient op het moment van voorschrijven te worden geïnformeerd over de klachten en verschijnselen en dient nauwlettend te worden gemonitord op huidreacties.

Bij de symptomen van DRESS horen meestal, doch niet uitsluitend koorts, rash met betrokkenheid van andere orgaanstelsels, lymfadenopathie, abnormale leverfunctietests en eosinofilie. Het is belangrijk op te merken dat vroege tekenen van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn terwijl rash niet manifest is.

Typische symptomen van SJS omvatten, maar zijn niet beperkt tot: loslating van de huid (epidermale necrolyse/blaren) < 10%, erytheem (confluerend), snelle progressie, pijnlijke en atypische schietschijfachtige laesies en/of breed verspreide paars-rode maculae of groot erytheem (confluerend), bulleuze/erosieve verschijnselen in meer dan 2 slijmvliezen.

Indien zich klachten en verschijnselen voordoen die wijzen op deze reacties, dient het gebruik van perampanel onmiddellijk te worden gestaakt en dient een behandelingsalternatief te worden overwogen (afhankelijk van de noodzaak).

Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS of DRESS tijdens het gebruik van perampanel, mag de behandeling met perampanel bij deze patiënt nooit opnieuw worden gestart.

### Afwezigheidsaanvallen en myoklonische aanvallen

Afwezigheidsaanvallen en myoklonische aanvallen zijn twee typen gegeneraliseerde aanvallen die vaak voorkomen bij patiënten met IGE. Van andere anti-epileptica is bekend dat zij deze typen aanvallen veroorzaken of verergeren. Patiënten die lijden aan myoklonische aanvallen en afwezigheidsaanvallen, moeten worden gemonitord zolang zij Fycompa gebruiken.

### Zenuwstelselaandoeningen

Perampanel kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken en kan daarom de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden (zie rubriek 4.7).

### Hormonale anticonceptiva

In doses van 12 mg/dag kan Fycompa de werkzaamheid van progestageenbevattende hormonale anticonceptiva verminderen; in dit geval worden aanvullende niet-hormonale vormen van anticonceptie aanbevolen bij het gebruik van Fycompa (zie rubriek 4.5).

### Vallen

Er schijnt een verhoogd risico op vallen te bestaan, met name bij ouderen; de onderliggende oorzaak is niet duidelijk.

### Agressie, psychotische stoornis

Bij patiënten die behandeling met perampanel ontvangen, is agressief, vijandig en abnormaal gedrag gerapporteerd. Bij met perampanel behandelde patiënten in klinische trials werden bij hogere doses agressie, woede, prikkelbaarheid en psychotische stoornis vaker gerapporteerd. De meeste van de gerapporteerde incidenten waren licht of matig en de patiënten herstelden hetzij spontaan of met dosisaanpassing. Bij sommige patiënten (< 1% in klinische trials met perampanel) werden echter

gedachten aan het veroorzaken van letsel bij anderen, fysiek aanvallen of dreigend gedrag opgemerkt. Er zijn moordgedachten gemeld bij patiënten. Men dient patiënten en zorgverleners te adviseren onmiddellijk een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te waarschuwen wanneer significante veranderingen in stemming of gedragspatronen worden waargenomen. Bij het optreden van dergelijke symptomen dient de dosering van perampanel te worden verlaagd en moet worden overwogen de behandeling te stoppen indien de symptomen ernstig zijn (zie rubriek 4.2).

#### Mogelijkheid van misbruik

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van middelen en de patiënt dient te worden gemonitord voor symptomen van misbruik van perampanel.

#### Gelijktijdige CYP3A-inducerende anti-epileptica

Responspercentages na toevoeging van perampanel in vaste doses waren lager wanneer patiënten gelijktijdig CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, oxcarbazepine) ontvingen in vergelijking met responspercentages bij patiënten die gelijktijdig niet-enzyminducerende anti-epileptica ontvingen. De respons van patiënten dient te worden gemonitord wanneer zij overschakelen van gelijktijdige niet-inducerende anti-epileptica op enzyminducerende geneesmiddelen en *vice versa*. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid, kan de dosis met 2 mg per keer worden verhoogd of verlaagd (zie rubriek 4.2).

#### Andere gelijktijdige (niet-anti-epileptica) cytochroom P450-inducerende of -remmende geneesmiddelen

Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord op verdraagbaarheid en klinische respons bij het toevoegen of verwijderen van cytochroom P450-inductoren of -remmers, daar plasmaspiegels van perampanel kunnen worden verlaagd of verhoogd; de dosis van perampanel moet mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.

#### Hepatotoxiciteit

Er zijn gevallen van hepatotoxiciteit (met name een verhoogd aantal leverenzymen) gemeld bij gebruik van perampanel in combinatie met andere anti-epileptica. Bewaking van de leverfunctie moet worden overwogen als een verhoogd aantal leverenzymen wordt waargenomen.

#### Werkzame bestanddelen

##### *Fructose-intolerantie*

Fycompa bevat sorbitol (E420), elke ml Fycompa bevat 175 mg sorbitol.

Patiënten met erfelijke fructose intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen krijgen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Fycompa suspensie voor oraal gebruik wordt gecombineerd met andere anti-epileptica die sorbitol bevatten, aangezien een gecombineerde inname van meer dan 1 gram sorbitol invloed kan hebben op de absorptie van sommige geneesmiddelen.

##### *Benzoëzuur (E210) en natriumbenzoaat (E211)*

Fycompa bevat benzoëzuur (E210) en natriumbenzoaat (E211), elke ml Fycompa bevat <0,005 mg benzoëzuur en 1,1 mg natriumbenzoaat.

Benzoëzuur en benzoaten kunnen bilirubine laten vrijkomen van albumine. Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus..

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fycompa wordt niet gezien als een sterke inductor of remmer van cytochroom P450- of UGT-enzymen (zie rubriek 5.2).

##### Hormonale anticonceptiva

Bij gezonde vrouwen die gedurende 21 dagen 12 mg (maar niet 4 of 8 mg/dag) gelijktijdig met een oraal combinatie-anticonceptivum ontvingen, bleek Fycompa de blootstelling aan levonorgestrel te verminderen (gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden werden elk verlaagd met 40%). De AUC van ethinylestradiol werd niet beïnvloed door Fycompa 12 mg terwijl de  $C_{max}$  met 18% werd verlaagd. Daarom dient de mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van progestageenbevattende hormonale anticonceptiva te worden overwogen voor vrouwen die Fycompa 12 mg/dag nodig hebben en dient een aanvullende, betrouwbare methode (spiraaltje (IUD), condoom) te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

##### Interacties tussen Fycompa en andere anti-epileptica

Mogelijke interacties tussen Fycompa en andere anti-epileptica (AE's) werden beoordeeld in klinische onderzoeken. In een farmacokinetische populatieanalyse van drie gepoolde fase 3-onderzoeken bij adolescente en volwassen patiënten met partiële aanvallen, werd de invloed van Fycompa (maximaal 12 mg, eenmaal daags) op de farmacokinetiek van andere anti-epileptica beoordeeld. In een andere farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van twintig fase 1-onderzoeken waarin gezonde proefpersonen waren opgenomen die maximaal 36 mg Fycompa kregen, en één fase 2- en zes fase 3-onderzoeken bij pediatrische, adolescente en volwassen patiënten met partiële aanvallen of primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die eenmaal per dag maximaal 16 mg Fycompa kregen, werd de invloed van een gelijktijdig gebruik van anti-epileptica op de klaring van perampanel beoordeeld. De effecten van deze interacties op de gemiddelde *steady-state* concentratie wordt samengevat in de volgende tabel.

Gelijktijdig toegediend AE	Invloed van AE op Fycompa-concentratie	Invloed van Fycompa op AE-concentratie
Carbamazepine	3-voudige verlaging	< 10% verlaging
Clobazam	Geen invloed	< 10% verlaging
Clonazepam	Geen invloed	Geen invloed
Lamotrigine	Geen invloed	< 10% verlaging
Levetiracetam	Geen invloed	Geen invloed
Oxcarbazepine	2-voudige verlaging	35% verhoging <sup>1)</sup>
Fenobarbital	20% verlaging	Geen invloed
Fenytoïne	2-voudige verlaging	Geen invloed
Topiramaat	20% verlaging	Geen invloed
Valproïnezuur	Geen invloed	< 10% verlaging
Zonisamide	Geen invloed	Geen invloed

1) Actieve metaboliet monohydroxycarbamazepine werd niet beoordeeld.

Op basis van de resultaten van de farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen werd de totale klaring van Fycompa verhoogd bij gelijktijdige toediening met carbamazepine (3-voudig) en fenytoïne of oxcarbazepine (2-voudig), die bekende inductoren van metabolisatie-enzymen zijn (zie rubriek 5.2). Met dit effect dient rekening te worden gehouden en het dient te worden behandeld door toevoeging van of stoppen met deze anti-epileptica bij het behandelingsregime van een patiënt. Clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramaat, zonisamide, clobazam, lamotrigine en valproïnezuur hadden geen klinisch relevante invloed op de klaring van Fycompa.

Bij een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen was Fycompa niet op een klinisch relevante wijze van invloed op de klaring van clonazepam, levetiracetam, fenobarbital,



fenytoïne, topiramaat, zonisamide, carbamazepine, clobazam, lamotrigine en valproïnezuur, in de hoogste geëvalueerde dosis perampanel (12 mg/dag).

Perampanel bleek de klaring van oxcarbazepine met 26% te verlagen. Oxcarbazepine wordt snel gemetaboliseerd door middel van het cytosolische reductase-enzym tot de werkzame metaboliet, monohydroxycarbazepine. Het effect van perampanel op de concentraties monohydroxycarbazepine is niet bekend.

Perampanel wordt gedoseerd tot klinisch effect, ongeacht andere AE's.

#### Effect van perampanel op CYP3A-substraten

Bij gezonde proefpersonen verlaagde Fycompa (6 mg eenmaal daags gedurende 20 dagen) de AUC van midazolam met 13%. Een sterkere vermindering van blootstelling aan midazolam (of andere gevoelige CYP3A-substraten) bij hogere doses Fycompa kan niet worden uitgesloten.

#### Effect van cytochroom P450-inductoren op de farmacokinetiek van perampanel

Van sterke inductoren van cytochroom P450, zoals rifampicine en hypericum, wordt verwacht dat zij de perampanelconcentraties verlagen en de kans op hogere plasmaconcentraties van reactieve metabolieten in de aanwezigheid ervan is niet uitgesloten. Van felbamaat is aangetoond dat het de concentraties van bepaalde geneesmiddelen verlaagt en mogelijk ook perampanelconcentraties verlaagt.

#### Effect van cytochroom P450-remmers op de farmacokinetiek van perampanel

Bij gezonde proefpersonen verhoogde de CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de AUC van perampanel met 20% en verlengde de halfwaardetijd van perampanel met 15% (67,8 u vs 58,4 u). Sterkere effecten kunnen niet worden uitgesloten wanneer perampanel wordt gecombineerd met een CYP3A-remmer met een langere halfwaardetijd dan ketoconazol of wanneer de remmer gedurende een langere behandelingsduur wordt gegeven.

#### *Levodopa.*

Bij gezonde proefpersonen had Fycompa (4 mg eenmaal daags gedurende 19 dagen) geen invloed op de  $C_{max}$  of AUC van levodopa.

#### Alcohol

De effecten van perampanel op taken waarbij men alert en oplettend moet zijn, zoals rijvaardigheid, waren additief of supra-additief aan de effecten van alcohol zelf, zoals werd ontdekt in een farmacodynamisch interactie-onderzoek bij gezonde proefpersonen. Meerdere doses perampanel 12 mg/dag verhoogden de niveaus van boosheid, verwardheid en depressie zoals beoordeeld met behulp van de 'Profile of Mood State' 5-punts beoordelingsschaal (zie rubriek 5.1). Deze effecten zijn mogelijk ook te zien wanneer Fycompa wordt gebruikt in combinatie met andere depressiva voor het centrale zenuwstelsel (CZS).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij een farmacokinetische populatieanalyse van adolescente patiënten met een leeftijd van  $\geq 12$  jaar en kinderen met een leeftijd van 4 tot en met 11 jaar waren er geen merkbare verschillen vergeleken met de volwassen populatie.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie bij mannen en vrouwen

Fycompa wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij dit duidelijk nodig is. Fycompa kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva met progestageen verminderen. Daarom wordt een extra niet-hormonale vorm van anticonceptie aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van perampanel bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene effecten bij ratten of konijnen, maar embryotoxiciteit werd waargenomen bij ratten bij maternale toxische doses (zie rubriek 5.3). Fycompa wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Uit onderzoeken bij zogende ratten blijkt dat perampanel en/of de metabolieten ervan in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Het is niet bekend of perampanel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Fycompa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Bij het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werden bij vrouwtjes bij hoge doses (30 mg/kg) langdurige en onregelmatige oestriscycli waargenomen; deze veranderingen waren echter niet van invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Er waren geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Het effect van perampanel op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Fycompa heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Perampanel kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken, en kan daarom invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten worden geadviseerd geen voertuigen te besturen, geen complexe machines te bedienen en zich niet bezig te houden met andere mogelijk gevaarlijke activiteiten tot bekend is of perampanel van invloed is op hun vermogen deze taken uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In alle gecontroleerde en niet-gecontroleerde trials bij patiënten met partiële aanvallen hebben 1.639 patiënten perampanel ontvangen, van wie 1.147 gedurende 6 maanden en 703 langer dan 12 maanden werden behandeld.

In het gecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoek waarin patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen werden opgenomen, kregen 114 patiënten perampanel, van wie 68 gedurende 6 maanden en 36 langer dan 12 maanden behandeld werden.

Bijwerkingen die hebben geleid tot stoppen:

In de gecontroleerde fase 3 klinische trials bij patiënten met partiële aanvallen was het percentage van stoppen als gevolg van een bijwerking 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) en 13,7% (35/255) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van perampanel in de aanbevolen doses van respectievelijk 4 mg, 8 mg en 12 mg/dag en 1,4% (6/442) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen ( $\geq 1\%$  in de hele perampanel-groep en meer dan placebo) waren duizeligheid en somnolentie.

In de gecontroleerde fase 3 klinische trial bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen was het percentage van stoppen als gevolg van een bijwerking 4,9% (4/81) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van perampanel 8 mg, en 1,2% (1/82) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo. De bijwerking die het vaakst leidde tot stoppen ( $\geq 2\%$  in de perampanel-groep en meer dan placebo) was duizeligheid.

#### Gebruik na het op de markt brengen

Ernstige ongewenste huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld bij behandeling met perampanel (zie rubriek 4.4).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen, die werden geïdentificeerd op basis van beoordeling van de volledige veiligheidsdatabase van de klinische Fycompa-onderzoeken, vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust Toegenomen eetlust		
<b>Psychische stoornissen</b>		Agressie Boosheid Angst Verwarde toestand	Suïcidale ideatie Suïcidepoging Hallucinaties Psychotische stoornis	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid Somnolentie	Ataxie Dysartrie Evenwichtsstoornis Prikkelbaarheid		
<b>Oogaandoeningen</b>		Diplopie Wazig zien		
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Vertigo		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Misselijkheid		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				Geneesmidde-lenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)* Syndroom van Stevens-Johnson (SJS)*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Rugpijn		
<b>Algemene aandoeningen</b>		Gangstoornis Vermoeidheid		
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtstoename		
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Vallen		

\* Zie rubriek 4.4

#### Pediatrie patiënten

Op basis van de klinische-trialdatabase van 196 adolescenten die in dubbelblinde studies aan perampanel waren blootgesteld voor partiële aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, was het globale veiligheidsprofiel van adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen, behalve voor agressie, wat vaker bij adolescenten dan bij volwassenen werd waargenomen.

Op basis van de klinische-trialdatabase van 180 pediatrie patiënten die in een multicenter, open-label studie aan perampanel waren blootgesteld, was het globale veiligheidsprofiel van kinderen vergelijkbaar met het vastgestelde veiligheidsprofiel van adolescenten en volwassenen, behalve wat betreft somnolentie, prikkelbaarheid, agressie en agitatie, die vaker werden waargenomen bij de pediatrie studie dan bij de studies bij adolescenten en volwassenen.

De beschikbare gegevens van kinderen gaven geen klinisch significante effecten aan van perampanel op de groei- en ontwikkelingsparameters, waaronder lichaamsgewicht, lengte, schildklierfunctie, IGF-1 (insulineachtige groeifactor 1), cognitie (zoals beoordeeld aan de hand van het Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule [ABNAS]), gedrag (zoals beoordeeld aan de hand van de Child Behavior Checklist [CBCL]) en behendigheid (zoals beoordeeld met de Lafayette Grooved Pegboard Test [LGPT]). De effecten op de lange termijn (meer dan 1 jaar) op het leervermogen, de intelligentie, de groei, de endocriene functie en de puberteit van kinderen zijn tot op heden onbekend.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn na het op de markt brengen van het geneesmiddel gevallen van opzettelijke en accidentele overdosering met perampanel gemeld bij pediatrie patiënten met doses tot 36 mg en bij volwassen patiënten met doses tot 300 mg. Enkele opgemerkte bijwerkingen waren veranderde mentale status, agitatie, agressief gedrag, coma en een verminderd bewustzijnsniveau. De patiënten herstelden zonder sequelae.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor de effecten van perampanel.

Algemene ondersteunende zorg voor de patiënt is geïndiceerd inclusief monitoren van vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Met het oog op de lange halfwaardetijd zouden de effecten veroorzaakt door perampanel langdurig kunnen zijn. In verband met de lage nierklaring hebben speciale interventies zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie waarschijnlijk geen zin.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX22

#### Werkingsmechanisme

Perampanel is een eerste-in-zijn-klasse selectieve, niet-competitieve antagonist van de ionotropische  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazoolpropionzuur (AMPA)-glutamaatreceptor op postsynaptische neuronen. Glutamaat is de primaire excitatoire neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel en is betrokken bij een aantal neurologische stoornissen die worden veroorzaakt door neuronale overexcitatie. Van activering van AMPA-receptoren door glutamaat wordt gedacht dat het verantwoordelijk is voor het grootste deel van de snelle excitatoire synaptische transmissie in de hersenen. In *in-vitro*-studies concurreerde perampanel niet met AMPA voor het binden aan de AMPA-receptor, maar werd perampanelbinding verdrongen door niet-competitieve AMPA-receptorantagonisten, hetgeen erop wijst dat perampanel een niet-competitieve AMPA-receptorantagonist is. *In vitro* remde perampanel door AMPA geïnduceerde (maar niet door NMDA geïnduceerde) verhoging van intracellulair calcium. *In vivo* verlengde perampanel de tijd tussen de aanvallen in een door AMPA geïnduceerd aanvalmodel significant.

Het exacte mechanisme waardoor perampanel zijn anti-epileptisch effecten bij mensen uitoefent, dient nog volledig te worden opgehelderd.

#### Farmacodynamische effecten

Er is een farmacokinetische-farmacodynamische (werkzaamheids-) analyse uitgevoerd op basis van de gepoolde gegevens uit de 3 werkzaamheidsstudies voor partiële aanvallen. Daarnaast is er een farmacokinetische-farmacodynamische (werkzaamheids-) analyse uitgevoerd in één werkzaamheidsstudie voor primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. In beide analyses is de blootstelling aan perampanel gecorreleerd met vermindering van de aanvalsfrequentie.

#### *Psychomotorische prestatie*

Enkele en meerdere doses van 8 mg en 12 mg verstoorden de psychomotorische prestatie bij gezonde vrijwilligers op dosisgerelateerde wijze. De effecten van perampanel op complexe taken zoals de rijvaardigheid waren additief of supra-additief aan de schadelijke effecten van alcohol. De psychomotorische prestatie keerde binnen 2 weken na het stoppen met de perampanel-dosering terug naar basislijn.

#### *Cognitieve functie*

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers voor het bepalen van de effecten van perampanel op alertheid en geheugen met behulp van een standaard reeks beoordelingen, werden geen effecten van perampanel gevonden na enkele en meerdere doses perampanel tot maximaal 12 mg/dag.

In een placebogecontroleerd onderzoek dat is uitgevoerd bij adolescente patiënten werden voor perampanel ten opzichte van placebo geen significante veranderingen waargenomen in cognitie, gemeten met de algemene cognitiescore van het *Cognitive Drug Research* (CDR)-systeem. In de

*open-label* extensiefase werden na behandeling met perampanel gedurende 52 weken geen significante veranderingen waargenomen in de algemene score van het CDR-systeem (zie rubriek 5.1 Pediatriche patiënten).

In een niet-gecontroleerd, open-label onderzoek dat werd uitgevoerd bij pediatriche patiënten, werden geen klinisch belangrijke veranderingen waargenomen in cognitie ten opzichte van de uitgangswaarde die aan de hand van ABNAS was gemeten na de adjuvante therapie met perampanel (zie rubriek 5.1 Pediatriche populatie).

#### *Alertheid en stemming*

Alertheidsniveaus (prikkelbaarheid) namen bij gezonde proefpersonen die werden gedoseerd met perampanel van 4 tot 12 mg/dag op dosisgerelateerde wijze af. Stemming verslechterde alleen na dosering van 12 mg/dag; de stemmingswisselingen waren klein en gaven een algemene vermindering van alertheid weer. Meerdere doses perampanel 12 mg/dag versterkten ook de effecten van alcohol op waakzaamheid en alertheid en verhoogden de niveaus van boosheid, verwardheid en depressie zoals bepaald met behulp van de 'Profile of Mood State' 5-punts beoordelingsschaal.

#### *Hartelektrofysiologie*

Perampanel verlengde niet het QTc-interval bij toediening in dagelijkse doses tot maximaal 12 mg/dag en had geen dosisgerelateerd of klinisch belangrijk effect op de duur van QRS.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Partiële aanvallen*

De werkzaamheid van perampanel bij partiële aanvallen werd vastgesteld in drie 19 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter trials met adjunctieve behandeling bij volwassen en adolescentie patiënten. Patiënten hadden partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie en werden niet adequaat onder controle gehouden met één tot drie gelijktijdige AE's. Tijdens een 6 weken durende basislijnperiode moesten patiënten meer dan vijf aanvallen hebben zonder aanvalsvrije periode van meer dan 25 dagen. In deze drie trials hadden patiënten een gemiddelde epilepsieduur van ongeveer 21,06 jaar. Tussen 85,3% en 89,1% van de patiënten nam twee tot drie gelijktijdige AE's met of zonder gelijktijdige vagale-zenuwstimulatie.

Tijdens twee onderzoeken (onderzoek 304 en 305) werden doses perampanel 8 en 12 mg/dag vergeleken met placebo en in het derde onderzoek (onderzoek 306) werden doses perampanel 2, 4 en 8 mg/dag vergeleken met placebo. In alle drie de trials werden patiënten, na een 6 weken durende basislijnperiode om de basislijn-aanvalsfrequentie vast te stellen voorafgaand aan randomisatie, gerandomiseerd en getitreerd naar de gerandomiseerde dosis. Tijdens de titratiefase in alle drie de trials, werd de behandeling geïnitieerd op 2 mg/dag en in wekelijkse stappen van 2 mg/dag verhoogd tot de targetdosis. Patiënten die onaantoonbare bijwerkingen ondervonden, konden op dezelfde dosis blijven of hun dosis laten verlagen naar de vorige getolereerde dosis. In alle drie de trials werd de titratiefase gevolgd door een onderhoudsfase die 13 weken duurde, gedurende welke tijd patiënten op een stabiele dosis perampanel moesten blijven.

De gepoolde 50%-responderpercentages waren placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% en 12 mg 35%. Een statistisch significant effect op de vermindering in de 28 dagen-aanvalsfrequentie (basislijn tot behandelingsfase) in vergelijking met de placebogroep werd waargenomen bij behandeling met perampanel in doses van 4 mg/dag (Onderzoek 306), 8 mg/dag (Onderzoeken 304, 305 en 306) en 12 mg/dag (Onderzoeken 304 en 305). De 50% responderpercentages in de 4 mg-, 8 mg- en 12 mg-groepen waren respectievelijk 23,0%, 31,5%, en 30,0% in combinatie met enzyminducerende anti-epileptica en waren 33,3%, 46,5% en 50,0% wanneer perampanel werd gegeven in combinatie met niet-enzyminducerende anti-epileptica. Deze onderzoeken tonen aan dat eenmaaldaagse toediening van perampanel in doses van 4 mg tot 12 mg aanzienlijk werkzaam was dan placebo als adjunctieve behandeling in deze populatie.

Gegevens uit placebogecontroleerde onderzoeken geven aan dat verbetering in het onder controle houden van aanvallen wordt waargenomen bij een eenmaaldaagse dosis perampanel van 4 mg en dit

voordeel wordt versterkt naarmate de dosis wordt verhoogd tot 8 mg/dag. Er werd geen werkzaamheidsvoordeel waargenomen bij de dosis van 12 mg in vergelijking met de dosis van 8 mg in de totale populatie. Voordeel bij de dosis van 12 mg werd waargenomen bij sommige patiënten die de dosis van 8 mg verdragen en wanneer de klinische respons op die dosis onvoldoende was. Een klinisch zinvolle vermindering in aanvalfrequentie ten opzichte van placebo werd al in de tweede doseringsweek bereikt, toen patiënten een dagelijkse dosis van 4 mg bereikten.

1,7 tot 5,8% van de patiënten die perampanel gebruikten in de klinische onderzoeken werden aanvalvrij gedurende de onderhoudsperiode van 3 maanden, in vergelijking met 0% - 1,0% op placebo.

#### *Open-label extensie-onderzoek*

Zevenennegentig procent van de patiënten die de gerandomiseerde trials bij patiënten met aanvallen met partieel begin hebben voltooid, werd opgenomen in het *open-label* extensie-onderzoek (n=1186). Patiënten uit de gerandomiseerde trial werden overgezet op perampanel gedurende 16 weken gevolgd door een langdurige onderhoudsperiode ( $\geq 1$  jaar). Het numerieke gemiddelde van de dagelijkse dosis was 10,05 mg.

#### *Primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen*

Het gebruik van perampanel als adjuvante therapie bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie die primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen krijgen, werd onderbouwd in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (Studie 332). Patiënten die in aanmerking kwamen, die een stabiele dosis van 1 tot 3 AED's gebruikten en die tijdens de 8 weken durende basislijnperiode minstens 3 primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hadden ervaren, werden ofwel naar perampanel ofwel naar placebo gerandomiseerd. De populatie bestond uit 164 patiënten (perampanel N=82, placebo N=82). De patiënten werden gedurende een periode van vier weken naar een streefdosis van 8 mg per dag of naar de hoogste verdraagbare dosis getitreerd en werden vervolgens nog eens 13 weken behandeld met het laatste dosisniveau dat op het einde van de titratieperiode werd bereikt. De totale behandelingsperiode bedroeg 17 weken. Het onderzoeksgeneesmiddel werd eenmaal daags toegediend.

Het 50%-responderpercentage voor primaire gegeneraliseerde tonische-klonische aanvallen tijdens de onderhoudsperiode was significant hoger in de perampanel-groep (58,0%) dan in de placebogroep (35,8%),  $P=0,0059$ . Het 50%-responderpercentage bedroeg 22,2% in combinatie met enzyminducerende anti-epileptica en 69,4% wanneer perampanel in combinatie met niet-enzyminducerende anti-epileptica werd gegeven. Het aantal patiënten in de perampanel-groep dat enzyminducerende anti-epileptica nam, was gering (n=9). Het mediane percentage verandering in de frequentie van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen per 28 dagen tijdens de titratie- en onderhoudsperiode (gecombineerd) in vergelijking met de periode vóór randomisatie, was hoger bij perampanel (-76,5%) dan bij placebo (-38,4%),  $P<0,0001$ . Gedurende de onderhoudsperiode van 3 maanden was 30,9% (25/81) van de patiënten die perampanel gebruikten in klinische onderzoeken vrij van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (PGTC-aanvallen), in vergelijking met 12,3% (10/81) op placebo.

#### *Andere subtypes van idiopathische gegeneraliseerde aanval*

De werkzaamheid en veiligheid van perampanel bij patiënten met myoklonische aanvallen zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om tot conclusies te komen. De werkzaamheid van perampanel bij de behandeling van absence-aanvallen is niet aangetoond. In onderzoek 332, bij patiënten met PGTC-aanvallen die ook gelijktijdige myoklonische aanvallen hadden, werd afwezigheid van aanvallen bereikt bij 16,7% (4/24) op perampanel in vergelijking met 13,0% (3/23) bij patiënten op placebo. Bij patiënten met gelijktijdige absence-aanvallen werd afwezigheid van aanvallen bereikt bij 22,2% (6/27) op perampanel in vergelijking met 12,1% (4/33) op placebo. Afwezigheid van alle aanvallen werd bereikt bij 23,5% (19/81) van patiënten op perampanel in vergelijking met 4,9% (4/81) van patiënten op placebo.

#### *Open-label extensie-onderzoek*

Honderdveertien (81,4%) van de 140 patiënten die onderzoek 332 hebben voltooid, werden opgenomen in het extensie-onderzoek. Patiënten uit de gerandomiseerde trial werden overgezet op

perampanel gedurende 6 weken gevolgd door een langdurige onderhoudsperiode ( $\geq 1$  jaar). In het extensie-onderzoek kreeg 73,7% (84/114) van de patiënten een modale dagdosis perampanel van meer dan 4 tot 8 mg/dag en 16,7% (19/114) kreeg een modale dagdosis van meer dan 8 tot 12 mg/dag. Na 1 jaar behandeling in het extensie-onderzoek werd bij 65,9% (29/44) van de patiënten een daling van minstens 50% in de frequentie van PGTC-aanvallen gezien (in vergelijking met hun basislijn-aanvalsfrequentie vóór toediening van perampanel). Deze gegevens kwamen overeen met die voor percentage verandering in aanvalsfrequentie en toonden aan dat het 50%-responderpercentage voor PGTC-aanvallen over het algemeen stabiel bleef in de tijd, vanaf ongeveer week 26 tot het einde van jaar 2. Vergelijkbare resultaten werden vastgesteld wanneer alle aanvallen en de afwezigheid versus aanwezigheid van myoklonische aanvallen werden beoordeeld in de tijd.

#### *Conversie naar monotherapie*

In een retrospectief onderzoek van de klinische praktijk werden 51 patiënten met epilepsie die perampanel als adjuvante behandeling toegediend kregen, overgeschakeld op monotherapie met perampanel. De meeste van deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van partiële aanvallen. Veertien (14) van hen (27%) schakelden opnieuw over op adjuvante therapie in de maanden die volgden. Vierendertig (34) patiënten werden gedurende ten minste 6 maanden opgevolgd en van hen bleven er 24 (71%) op monotherapie met perampanel gedurende ten minste 6 maanden. Tien (10) patiënten werden gedurende ten minste 18 maanden opgevolgd en van hen bleven er 3 (30%) op monotherapie met perampanel gedurende ten minste 18 maanden.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Fycompa in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met behandelingsresistente epilepsieën (localisatiegerelateerde en leeftijdgerelateerde epilepsiesyndromen) (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij adolescenten en kinderen).

De drie centrale dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken omvatten 143 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. De resultaten bij deze adolescenten kwamen overeen met de resultaten die werden gezien bij de volwassen populatie.

In Studie 332 werden 22 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar opgenomen. De resultaten bij deze adolescenten kwamen overeen met de resultaten die werden gezien bij de volwassen populatie.

Een 19 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een *open-label* extensiefase (Studie 235) werd uitgevoerd ter evaluatie van de effecten van Fycompa op korte termijn op cognitie (streefdosisbereik van 8 tot 12 mg eenmaal daags) als adjuvante therapie bij 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) adolescente patiënten, in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar, met partiële aanvallen die ontoereikend onder controle zijn. De cognitieve functie werd beoordeeld met de *Global Cognition t-Score* van het *Cognitive Drug Research* (CDR)-systeem, wat een samengestelde score is, afgeleid van 5 domeinen die *Power of Attention*, *Continuity of Attention*, *Quality of Episodic Secondary Memory*, *Quality of Working Memory* en *Speed of Memory* testen. De gemiddelde verandering (SD) vanaf basislijn tot het einde van de dubbelblinde behandeling (19 weken) in de *Global Cognition t-Score* van het CDR-systeem bedroeg 1,1 (7,14) in de placebogroep en (min) -1,0 (8,86) in de perampanel-groep, met een verschil in LS gemiddelden tussen de behandelingsgroepen (95% BI) = (min) -2,2 (-5,2; 0,8). Er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen ( $p = 0,145$ ). De *Global Cognition t-Scores* van het CDR-systeem voor placebo en perampanel bedroegen respectievelijk 41,2 (10,7) en 40,8 (13,0) bij de basislijn. Voor patiënten met perampanel in de *open-label* extensiefase ( $n = 112$ ) bedroeg de gemiddelde verandering (SD) vanaf basislijn tot het einde van de *open-label* behandeling (52 weken) in de *Global Cognition t-Score* van het CDR-systeem (min) -1,0 (9,91). Dit was niet statistisch significant ( $p = 0,96$ ). Na maximaal 52 weken behandeling met perampanel ( $n = 114$ ) werd geen effect waargenomen op de botgroei. Er werden geen effecten gezien op gewicht, lengte en seksuele ontwikkeling tot 104 weken behandeling ( $n = 114$ ).



Er werd een niet-gecontroleerd, open-label onderzoek (onderzoek 311) uitgevoerd om de relatie tussen blootstelling en werkzaamheid van perampanel als adjuvante therapie te beoordelen bij 180 pediatrische patiënten (van 4 tot en met 11 jaar) met onvoldoende gecontroleerde partiële aanvallen of primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. De patiënten werden gedurende 11 weken getitreerd naar een streefdosis van 8 mg/dag of naar de hoogste verdraagbare dosis (maximaal 12 mg/dag) voor patiënten die niet gelijktijdig CYP3A-inducerende anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine en fenytoïne) gebruikten, of naar 12 mg/dag of de hoogste verdraagbare dosis (maximaal 16 mg/dag) voor patiënten die wel gelijktijdig CYP3A-inducerende anti-epileptica gebruikten. De dosis perampanel die aan het einde van de titratie werd bereikt, werd gedurende 12 weken behouden (in totaal 23 weken blootstelling) na beëindiging van het hoofdonderzoek. Patiënten die deelnamen aan de extensiefase, werden 29 extra weken behandeld en in totaal gedurende 52 weken blootgesteld.

Bij patiënten met partiële aanvallen (n = 148 patiënten) bedroegen de gemiddelde verandering in de frequentie van de aanvallen per 28 dagen, het responderpercentage van 50% of hoger, en het aanvalsvrije percentage na 23 weken van behandeling met perampanel respectievelijk -40,1%, 46,6% (n = 69/148) en 11,5% (n = 17/148) van het totale aantal partiële aanvallen. Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 108 patiënten, -69,4%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 62,0%, n = 67/108) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 13,0%, n = 14/108) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden.

In een subset van patiënten met partiële aanvallen en secundair gegeneraliseerde aanvallen waren de bijbehorende waarden respectievelijk -58,7%, 64,8% (n = 35/54) en 18,5% (n = 10/54), voor secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 41 patiënten, -73,8%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 80,5%, n = 33/41) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 24,4%, n = 10/41) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden.

Bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (n = 22 patiënten, waarvan 19 patiënten een leeftijd hadden van 7 tot < 12 jaar en 3 patiënten een leeftijd van 4 tot < 7 jaar) bedroegen de gemiddelde verandering in de frequentie van de aanvallen per 28 dagen, het responderpercentage van 50% of hoger, en het aanvalsvrije percentage respectievelijk -69,2%, 63,6% (n = 14/22) en 54,5% (n = 12/22). Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 13 patiënten, -100,0%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 61,5%, n = 8/13) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 38,5%, n = 5/13) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden. Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het een klein aantal patiënten betreft.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in een subset van patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) (n = 19 patiënten, waarvan 17 patiënten een leeftijd hadden van 7 tot < 12 jaar en 2 patiënten een leeftijd van 4 tot < 7 jaar): de bijbehorende waarden bedroegen respectievelijk -56,5%, 63,2% (n = 12/19) en 52,6% (n = 10/19). Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 11 patiënten, -100,0%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 54,5%, n = 6/11) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 36,4%, n = 4/11) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden. Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het een klein aantal patiënten betreft.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van perampanel is bestudeerd bij gezonde volwassen proefpersonen (leeftijdsbereik 18 tot 79 jaar), volwassenen, adolescenten en kinderen met partiële aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, volwassenen met de ziekte van Parkinson, volwassenen met diabetische neuropathie, volwassenen met multipale sclerose en patiënten met een leverfunctiestoornis.

## Absorptie

Perampanel wordt gemakkelijk geabsorbeerd na orale toediening zonder aanwijzing van duidelijk *first-pass*-metabolisme.

Perampanel suspensie voor oraal gebruik is op een mg per mg basis biologisch equivalent aan perampanel tabletten onder nuchtere condities. Wanneer een enkele dosis van 12 mg van beide formuleringen werd toegediend met een vetrijke maaltijd, bereikte perampanel suspensie voor oraal gebruik een equivalente AUC<sub>0-inf</sub> en een C<sub>max</sub> die ongeveer 23% lager was met 2 uur vertraging voor de tijd tot piekblootstelling (t<sub>max</sub>) vergeleken met de tabletformulering. Farmacokinetische populatieanalyse toonde onder gesimuleerde *steady state* blootstellingscondities echter aan dat C<sub>max</sub> en AUC<sub>0-inf</sub> van perampanel suspensie voor oraal gebruik biologisch equivalent waren aan de tabletformulering onder zowel nuchtere condities als niet-nuchtere condities.

Bij gelijktijdige toediening met een vetrijke maaltijd waren C<sub>max</sub> en AUC<sub>0-inf</sub> van een enkele dosis van 12 mg perampanel suspensie voor oraal gebruik respectievelijk ongeveer 22% en 13% lager in vergelijking met nuchtere condities.

## Distributie

Gegevens uit *in-vitro*-onderzoeken geven aan dat perampanel ongeveer voor 95% is gebonden aan plasmaproteïnen.

*In-vitro*-onderzoeken tonen aan dat perampanel geen substraat of significante remmer is van de organische anion-transporterende polypeptiden (OATP) 1B1 en 1B3, organische aniontransporters (OAT) 1, 2, 3 en 4, organische kationtransporters (OCT) 1, 2 en 3 en de effluxtransporters P-glycoproteïne en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

## Biotransformatie

Perampanel wordt voor een groot deel gemetaboliseerd via primaire oxidatie en daaropvolgende glucuronidering. De metabolisering van perampanel wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A op basis van resultaten van klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen die radiogelabeld perampanel kregen toegediend en ondersteund door *in-vitro*-onderzoeken met behulp van recombinante humane CYP's en humane levermicrosomen.

Na toediening van radiogelabeld perampanel werden alleen sporenhoeveelheden perampanelmetabolieten waargenomen in plasma.

## Eliminatie

Na toediening van een radiogelabelde dosis perampanel aan ofwel 8 gezonde volwassenen of oudere proefpersonen, werd ongeveer 30% van de teruggevonden radioactiviteit gevonden in de urine en 70% in de feces. In urine en feces bestond teruggevonden radioactiviteit voornamelijk uit een mengsel van oxidatieve en geconjugeerde metabolieten. In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens uit 19 fase 1-onderzoeken, was de gemiddelde t<sub>1/2</sub> van perampanel 105 uur. Bij dosering in combinatie met de sterke CYP3A-inductor carbamazepine was de gemiddelde t<sub>1/2</sub> 25 uur.

## Lineariteit/non-lineariteit

In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van twintig fase 1-onderzoeken met gezonde proefpersonen die tussen 0,2 en 36 mg perampanel kregen in één dosis of meerdere doses, één fase 2- en vijf fase 3-onderzoeken met patiënten met partiële aanvallen die tussen 2 en 16 mg perampanel per dag kregen, en twee fase 3-onderzoeken met patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen die tussen 2 en 14 mg perampanel per dag kregen, werd een lineair verband gevonden tussen dosis en perampanelplasmaconcentraties.

## Speciale populaties

### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van perampanel na een enkele dosis van 1 mg werd geëvalueerd bij 12 patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh A en B) in vergelijking met 12 gezonde, demografisch overeenkomende proefpersonen. De gemiddelde schijnbare klaring van ongebonden perampanel bij patiënten met een lichte functiestoornis was 188 ml/min vs. 338 ml/min bij overeenkomende controlepersonen en was bij patiënten met een matige functiestoornis 120 ml/min vs. 392 ml/min bij overeenkomende controlepersonen. De  $t_{1/2}$  was langer bij patiënten met een lichte functiestoornis (306 u vs 125 u) en een matige functiestoornis (295 u vs 139 u) in vergelijking met overeenkomende gezonde proefpersonen.

### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van perampanel is niet formeel geëvalueerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Perampanel wordt bijna uitsluitend geëlimineerd door middel van metabolisatie gevolgd door snelle excretie van metabolieten; alleen sporenhoeveelheden perampanel-metabolieten worden waargenomen in plasma. Bij een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen, met een creatinineklaring variërend van 39 tot 160 ml/min, die perampanel ontvingen tot maximaal 12 mg/dag bij placebogecontroleerde klinische trials, werd de perampanelklaring niet beïnvloed door creatinineklaring. In een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die perampanel ontvingen tot 8 mg/dag in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek, werd de perampanelklaring niet beïnvloed door de basislijn-creatinineklaring.

### *Geslacht*

Bij een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met partiële aanvallen die perampanel ontvingen tot 12 mg/dag en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die perampanel ontvingen tot 8 mg/dag bij placebogecontroleerde klinische trials, was de klaring van perampanel bij vrouwen (0,54 l/u) 18% lager dan bij mannen (0,66 l/u).

### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Bij een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met partiële aanvallen (leeftijd variërend van 12 tot 74 jaar) en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (leeftijd variërend van 12 tot 58 jaar) die perampanel tot maximaal 8 of 12 mg/dag ontvingen in placebogecontroleerde klinische trials, werd geen significant effect van leeftijd op de perampanel-klaring gevonden. Bij ouderen wordt een dosisaanpassing niet nodig geacht (zie rubriek 4.2).

### *Pediatrie patiënten*

In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van kinderen met een leeftijd van 4 tot en met 11 jaar, adolescente patiënten met een leeftijd van  $\geq 12$  jaar en volwassenen, nam de klaring van perampanel toe met een toename in lichaamsgewicht. Daarom moet de dosis voor kinderen met een leeftijd van 4 tot en met 11 jaar en een lichaamsgewicht van  $< 30$  kg worden aangepast (zie rubriek 4.2).

## Geneesmiddelinteractiestudies

### *In-vitro-beoordeling van geneesmiddelinteracties*

#### *Remming van geneesmiddelmetaboliserende enzymen*

Bij humane levermicrosomen had perampanel (30  $\mu\text{mol/l}$ ), wat betreft de belangrijke hepatische CYP's en UGT's, een zwak remmend effect op CYP2C8 en UGT1A9.

#### *Inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen*

In vergelijking met positieve controles (inclusief fenobarbital, rifampicine), bleek perampanel, van de belangrijke hepatische CYP's en UGT's, in gekweekte humane hepatocyten CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) en CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ) zwak te induceren.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Bij het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werden bij vrouwtjes bij de maximale getolereerde dosis (30 mg/kg) langdurige en onregelmatige oestriscyclus waargenomen; deze veranderingen waren echter niet van invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Er zijn geen effecten waargenomen op de mannelijke vruchtbaarheid.

De uitscheiding in de melk werd 10 dagen *post-partum* bij ratten gemeten. De concentraties piekten na één uur en waren 3,65 keer zo hoog als de plasmaconcentraties.

In een pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij ratten, werden abnormale worp- en borstvoedingsomstandigheden waargenomen bij maternale toxische doses en het aantal doodgeborenen was hoger bij nakomelingen. Gedrags- en reproductieve ontwikkeling van de nakomelingen werd niet beïnvloed, maar sommige parameters van fysieke ontwikkeling vertoonden enige vertraging, die waarschijnlijk secundair is aan de op farmacologie gebaseerde CZS-effecten van perampanel. De placentaire transfer was relatief laag; 0,09% of minder van de toegediende dosis werd gevonden in de foetus.

Niet-klinische gegevens geven aan dat perampanel niet genotoxisch was en geen carcinogeen potentieel had. De toediening van maximale getolereerde doses aan ratten en apen resulteerde in farmacologisch te verklaren klinische CZS-verschijnselen en een verlaagd uiteindelijk lichaamsgewicht. Er waren geen veranderingen die rechtstreeks toe te schrijven waren aan perampanel bij klinische pathologie of histopathologie.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420), vloeibaar (kristalliserend)

Microkristallijne cellulose (E460)

Carmellosenatrium (E466)

Poloxameer 188

Simethiconemulsie 30% die gezuiverd water, siliconenolie, polysorbaat 65, methylcellulose, silicagel, macrogolstearaat, sorbinezuur, benzoëzuur (E210) en zwavelzuur bevat

Citroenzuur, watervrij (E330)

Natriumbenzoaat (E211)

Gezuiverd water

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Na eerste opening: 90 dagen.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van polyethyleentereftalaat (PET) met een kindveilige (CR) sluiting van polypropyleen (PP); elke fles bevat 340 ml suspensie in een kartonnen omdoos.

Elke doos bevat één fles, twee doseerspuiten van 20 ml voor orale toediening met schaalverdeling en een LDPE druk-in-flesadapter (PIBA). De doseerspuiten voor orale toediening hebben een schaalverdeling met stapsgewijze verhogingen van 0,5 ml.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Duitsland  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/776/024

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2012

Datum van laatste verlenging: 6 april 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos met 7, 28 en 98 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 2 mg filmomhulde tabletten  
Perampanel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 2 mg perampanel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fycompa 2 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking (PVC/aluminium blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 2 mg tabletten  
Perampanel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Dozen met 7, 28, 84 en 98 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 4 mg filmomhulde tabletten  
Perampanel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 4 mg perampanel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fycompa 4 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking (PVC/aluminium blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 4 mg tabletten  
Perampanel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Dozen met 7, 28, 84 en 98 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 6 mg filmomhulde tabletten  
Perampanel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 6 mg perampanel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fycompa 6 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking (PVC/aluminium blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 6 mg tabletten  
Perampanel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Dozen met 7, 28, 84 en 98 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 8 mg filmomhulde tabletten  
Perampanel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 8 mg perampanel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fycompa 8 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking (PVC/aluminium blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 8 mg tabletten  
Perampanel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Dozen met 7, 28, 84 en 98 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 10 mg filmomhulde tabletten  
Perampanel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg perampanel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fycompa 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking (PVC/aluminium blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 10 mg tabletten  
Perampanel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Dozen met 7, 28, 84 en 98 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 12 mg filmomhulde tabletten  
Perampanel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 12 mg perampanel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fycompa 12 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking (PVC/aluminium blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 12 mg tabletten  
Perampanel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fycompa 0,5 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
perampanel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml bevat 0,5 mg perampanel.  
1 fles (340 ml) bevat 170 mg perampanel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Beva sorbitol (E420), bezoëzuur (E210) en natirumbenzoaat (E211): zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik 340 ml.  
1 fles  
2 doseerspuiten voor orale toediening  
1 druk-in-flesadapter (PIBA)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Vóór gebruik gedurende minstens 5 seconden schudden.

Oraal gebruik

Datum van opening:

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na eerste opening: gebruiken binnen 90 dagen.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/776/024

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fycompa 0,5 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg en 12 mg filmomhulde tabletten** Perampanel

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fycompa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Fycompa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Fycompa bevat een geneesmiddel, perampanel genaamd. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die anti-epileptica worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor het behandelen van epilepsie – wanneer iemand herhaalde toevallen (aanvallen) heeft. Uw arts heeft het u gegeven om het aantal toevallen dat u heeft te verminderen.

Fycompa wordt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen epilepsie gebruikt voor het behandelen van bepaalde vormen van epilepsie:

Bij volwassenen, jongeren (van 12 jaar en ouder) en kinderen (van 4 t/m 11 jaar):

- Het wordt gebruikt voor het behandelen van toevallen die één deel van uw hersenen treffen (een “partiële aanval” genoemd).
- Deze partiële aanvallen kunnen dan al dan niet worden gevolgd door een toeval die uw totale hersenen treffen (een “secundaire generalisatie” genoemd).

Bij volwassenen en jongeren (van 12 jaar en ouder) en kinderen (van 7 t/m 11 jaar):

- Het wordt ook gebruikt voor het behandelen van bepaalde toevallen die vanaf het begin uw totale hersenen treffen (“gegeneraliseerde aanvallen” genoemd) en die tot stuip trekkingen of staren leiden.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U heeft na het innemen van perampanel wel eens ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of wondjes in de mond gekregen.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u leverproblemen of matige of ernstige nierproblemen heeft.

U dient dit middel niet in te nemen als u ernstige leverproblemen of matige of ernstige nierproblemen heeft.



Voordat u dit geneesmiddel inneemt, dient u uw arts te informeren als u een voorgeschiedenis heeft van alcoholisme of drugsverslaving.

Bij sommige patiënten die dit medicijn gebruiken in combinatie met andere medicijnen bij epilepsie (anti-epileptica) zijn gevallen van een verhoogd aantal leverenzymen gemeld.

- Fycompa kan u duizelig of slaperig maken, met name in het begin van de behandeling.
- Door Fycompa kunt u mogelijk vaker vallen, met name wanneer u ouder bent; dit kan een gevolg zijn van uw ziekte.
- U kunt agressief, boos of gewelddadig worden door Fycompa. Het kan ook ongewone of extreme gedrags- of stemmingsveranderingen of abnormaal denken bij u veroorzaken en/of ervoor zorgen dat u het contact met de werkelijkheid verliest.

Als u, uw familie en/of uw vrienden een van deze reacties opmerken, dient u te praten met uw arts of apotheker.

Een klein aantal mensen dat wordt behandeld met anti-epileptica heeft erover gedacht zich te bezeren of te doden. Als u op enig moment deze gedachten heeft, neem dan meteen contact op met uw arts.

Ernstige huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met een toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie) en symptomen in het gehele lichaam (systemische symptomen) (DRESS) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), zijn gemeld bij het gebruik van perampanel.

- DRESS doet zich meestal, maar niet uitsluitend voor in de vorm van griepachtige symptomen en huiduitslag met een hoge lichaamstemperatuur, een verhoogd aantal leverenzymen zoals gebleken uit bloedonderzoek en een verhoogd aantal witte bloedcellen van een bepaald type (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren.
- Het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) kan eerst optreden als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden. Daarnaast kunnen zweren bij de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen (rode en gezwollen ogen) optreden. Deze ernstige huiduitslag wordt vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige klachten. De huiduitslag kan zich uitbreiden tot grootschalige loslating van de huid en levensbedreigende complicaties of kan dodelijk worden.

Wanneer u één van de bovengenoemde punten ondervindt na het innemen van Fycompa (of u het niet zeker weet), praat dan met uw arts of apotheker.

## **Kinderen**

Fycompa wordt afgeraden voor kinderen jonger dan 4 jaar. De veiligheid en werkzaamheid voor partiële aanvallen bij kinderen jonger dan 4 jaar en gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen jonger dan 7 jaar zijn nog niet bekend.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Fycompa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het gebruik van Fycompa met bepaalde andere geneesmiddelen kan bijwerkingen veroorzaken of de werking ervan beïnvloeden. Start of stop geen andere geneesmiddelen zonder met uw arts of apotheker te praten.

- Andere geneesmiddelen tegen epilepsie, zoals carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne, die worden gebruikt voor de behandeling van aanvallen, kunnen van invloed zijn op Fycompa. Praat met uw arts wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.
- Felbamaat (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van epilepsie) kan ook van invloed zijn op Fycompa. Praat met uw arts wanneer u dit geneesmiddel gebruikt of onlangs heeft gebruikt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.
- Midazolam (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om langdurige, acute (plotse) convulsieve epileptische aanvallen te stoppen, voor verdoving en slaapproblemen) kan worden beïnvloed door

Fycompa. Vertel het uw arts als u midazolam inneemt, omdat uw dosis mogelijk moet worden aangepast.

- Sommige andere geneesmiddelen zoals rifampicine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties), hypericum (sint-janskruid) (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van lichte angst) en ketoconazol (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van schimmelinfecties) kunnen van invloed zijn op Fycompa. Praat met uw arts wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.
- Hormonale voorbehoedsmiddelen (waaronder voorbehoedsmiddelen die via de mond worden ingenomen, implantaten, injecties en pleisters)

Informeert uw arts als u hormonale anticonceptiva inneemt. Fycompa kan bepaalde hormonale anticonceptiva zoals levonorgestrel minder effectief maken. U dient andere vormen van veilige en effectieve anticonceptie (zoals een condoom of spiraaltje) te gebruiken tijdens het gebruik van Fycompa. U dient hiermee gedurende één maand na het stoppen met de behandeling door te gaan. Bespreek met uw arts wat een geschikte anticonceptiemethode voor u is.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Praat met uw arts alvorens alcohol te drinken. Wees voorzichtig met alcoholgebruik bij geneesmiddelen tegen epilepsie, inclusief Fycompa.

- Het drinken van alcohol tijdens het gebruik van Fycompa kan u minder alert maken en uw rijvaardigheid en uw vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen beïnvloeden.
- Het drinken van alcohol terwijl u Fycompa gebruikt, kan ook gevoelens van boosheid, verwardheid of verdriet verergeren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Stop niet met de behandeling zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

- Fycompa wordt afgeraden tijdens de zwangerschap.
- U moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt tijdens de behandeling met Fycompa. U dient dit gedurende één maand na het stoppen met de behandeling voort te zetten. Informeert uw arts als u hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt. Fycompa kan bepaalde hormonale anticonceptiemiddelen zoals levonorgestrel minder effectief maken. U dient andere vormen van veilige en effectieve anticonceptie (zoals een condoom of spiraaltje) te gebruiken tijdens het gebruik van Fycompa. U dient dit ook gedurende één maand na het stoppen met de behandeling te blijven doen. Bespreek met uw arts wat voor u een passende anticonceptiemethode kan zijn.

Het is niet bekend of de bestanddelen van Fycompa in de moedermelk terecht kunnen komen.

De arts zal de voordelen van het gebruik van Fycompa terwijl u borstvoeding geeft en de nadelen voor uw baby tegen elkaar afwegen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd geen auto en gebruik geen machines voordat u weet welke invloed Fycompa op u heeft.

U moet met uw arts praten over het effect van uw epilepsie op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

- Fycompa kan u duizelig of slaperig maken, met name in het begin van de behandeling. Bestuur geen voertuig en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit u overkomt.
- Het drinken van alcohol tijdens het gebruik van Fycompa kan deze effecten verergeren.

### **Fycompa bevat lactose**

Fycompa bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### De aanbevolen dosering is

Voor de behandeling van partiële aanvallen en gegeneraliseerde aanvallen bij volwassenen en jongeren (van 12 jaar en ouder):

De aanbevolen aanvangsdosis is 2 mg eenmaal daags voor het naar bed gaan.

- Uw arts kan dit verhogen in stappen van 2 mg tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg en 12 mg - afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert.
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 8 mg per dag en moeten uw dosisverhogingen plaatsvinden met tussenpozen van ten minste 2 weken.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

De volgende tabel bevat de aanbevolen doses voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen van 4 t/m 11 jaar en gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen van 7 t/m 11 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	Kinderen met een gewicht van:		
	30 kg of meer	20 t/m 29 kg	Minder dan 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag	1 mg/dag	1 mg/dag
Aanbevolen onderhoudsdosis	4 - 8 mg/dag	4 - 6 mg/dag	2 - 4 mg/dag
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag	8 mg/dag	6 mg/dag

Voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen (4 t/m 11 jaar) met een gewicht van 30 kg of meer:

De gebruikelijke startdosis is eenmaal daags 2 mg vóór het naar bed gaan.

- De arts kan de dosis verhogen in stappen van 2 mg tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg en 8 mg, afhankelijk van hoe het kind op de medicatie reageert. Als het nodig is voor de ziekte, mag de dosis worden verhoogd tot maximaal 12 mg/dag. Voorwaarde is wel dat het kind die hoeveelheid goed verdraagt.
- Als het kind lichte of matige leverproblemen heeft, mag de dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Het kind mag niet meer Fycompa nemen dan de arts heeft verteld. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor het kind te vinden.

Voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen (4 t/m 11 jaar) met een gewicht van 20-29 kg:

De gebruikelijke startdosis is eenmaal daags 1 mg vóór het naar bed gaan.

- De arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg en 6 mg, afhankelijk van hoe het kind op de medicatie reageert. Als het nodig is voor de ziekte, mag de dosis worden verhoogd tot maximaal 8 mg/dag. Voorwaarde is wel dat het kind die hoeveelheid goed verdraagt.
- Als het kind lichte of matige leverproblemen heeft, mag de dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Het kind mag niet meer Fycompa nemen dan de arts heeft verteld. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor het kind te vinden.

Voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen (4 t/m 11 jaar) met een gewicht van minder dan 20 kg:

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 1 mg vóór het naar bed gaan.

- De arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg tot een onderhoudsdosis tussen 2 mg en 4 mg, afhankelijk van hoe het kind op de medicatie reageert. Als het nodig is voor de ziekte, mag de dosis worden verhoogd tot maximaal 6 mg/dag. Voorwaarde is wel dat het kind die hoeveelheid goed verdraagt.
- Als het kind lichte of matige leverproblemen heeft, mag de dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Het kind mag niet meer Fycompa krijgen dan de arts heeft verteld. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor het kind te vinden.

Voor de behandeling van gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen (7 t/m 11 jaar) met een gewicht van 30 kg of meer:

De gebruikelijke startdosis is eenmaal daags 2 mg vóór het naar bed gaan.

- De arts kan de dosis verhogen in stappen van 2 mg tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg en 8 mg, afhankelijk van hoe het kind op de medicatie reageert. Als het nodig is voor de ziekte, mag de dosis worden verhoogd tot maximaal 12 mg/dag. Voorwaarde is wel dat het kind die hoeveelheid goed verdraagt.
- Als het kind lichte of matige leverproblemen heeft, mag de dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Het kind mag niet meer Fycompa nemen dan de arts heeft verteld. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor het kind te vinden.

Voor de behandeling van gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen (7 t/m 11 jaar) met een gewicht van 20-29 kg:

De gebruikelijke startdosis is eenmaal daags 1 mg vóór het naar bed gaan.

- De arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg en 6 mg, afhankelijk van hoe het kind op de medicatie reageert. Als het nodig is voor de ziekte, mag de dosis worden verhoogd tot maximaal 8 mg/dag. Voorwaarde is wel dat het kind die hoeveelheid goed verdraagt.
- Als het kind lichte of matige leverproblemen heeft, mag de dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Het kind mag niet meer Fycompa nemen dan de arts heeft verteld. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor het kind te vinden.

Voor de behandeling van gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen (7 t/m 11 jaar) met een gewicht van minder dan 20 kg:

De gebruikelijke startdosis is eenmaal daags 1 mg vóór het naar bed gaan.

- De arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg tot een onderhoudsdosis tussen 2 mg en 4 mg, afhankelijk van hoe het kind op de medicatie reageert. Als het nodig is voor de ziekte, mag de dosis worden verhoogd tot maximaal 6 mg/dag. Voorwaarde is wel dat het kind die hoeveelheid goed verdraagt.
- Als het kind lichte of matige leverproblemen heeft, mag de dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Het kind mag niet meer Fycompa krijgen dan de arts heeft verteld. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor het kind te vinden.

**Hoe neemt u dit middel in?**

Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. U kunt Fycompa met of zonder voedsel innemen. De tabletten niet kauwen, verpulveren of breken. Doordat er geen breuklijn is, kunnen de tabletten niet precies worden gehalveerd.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer Fycompa heeft ingenomen dan u zou mogen, dient u meteen contact op te nemen met uw arts. U kunt verwardheid, onrust, agressief gedrag en een verminderd bewustzijn ondervinden.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u bent vergeten een tablet in te nemen, wacht dan tot uw volgende dosis en ga gewoon door.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Als u minder dan 7 dagen behandeling met Fycompa heeft gemist, ga dan door met het innemen van uw dagelijkse tablet zoals oorspronkelijk was geïnstrueerd door uw arts.
- Als u meer dan 7 dagen behandeling met Fycompa heeft gemist, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Neem Fycompa zolang als uw arts dit adviseert. Stop alleen wanneer uw arts u adviseert dit te doen. Uw arts kan uw dosis langzaam verlagen om te voorkomen dat uw toevallen (aanvallen) terugkomen of verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Een klein aantal mensen dat wordt behandeld met anti-epileptica heeft erover gedacht zich te bezeren of te doden. Als u op enig moment deze gedachten heeft, neem dan meteen contact op met uw arts.

**Zeer vaak** voorkomende bijwerkingen ( treden op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:

- zich duizelig voelen
- zich slaperig voelen (slaperigheid of somnolentie)

**Vaak** voorkomende bijwerkingen ( treden op bij meer dan 1 op de 100 gebruikers) zijn:

- verhoogde of verminderde eetlust, gewichtstoename
- zich agressief, boos, prikkelbaar, angstig of verward voelen
- problemen met lopen of andere evenwichtsproblemen (ataxie, gangstoornis, evenwichtsstoornis)
- traag praten (dysartrie)
- wazig zien of dubbel zien (diplopie)
- draaierig gevoel (vertigo)
- zich misselijk voelen
- rugpijn
- zeer moe zijn (vermoeidheid)
- vallen

**Soms** voorkomende bijwerkingen ( treden op bij meer dan 1 op de 1.000 gebruikers) zijn:

- gedachten om uzelf te verwonden of uw eigen leven te beëindigen (suïcidale gedachten), poging tot beëindiging van uw eigen leven (zelfmoordpoging)
- hallucinaties (dingen zien, horen of voelen die er niet zijn)
- abnormaal denken en/of het contact met de werkelijkheid verliezen (psychotische stoornis)

**Niet bekend** (de frequentie van deze bijwerking kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

- Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (ook bekend als DRESS) of geneesmiddelenovergevoeligheidssyndroom: uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, afwijkende bloedwaarden (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen.

- Syndroom van Stevens-Johnson, (SJS). Deze ernstige huiduitslag kan optreden als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, loslating van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, en kan vooraf worden gegaan door koorts en griepachtige klachten.

Als u last krijgt van deze symptomen, moet u stoppen met het gebruik van perampanel en contact opnemen met uw arts of onmiddellijk medische zorg inroepen. Zie ook rubriek 2.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is perampanel. Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg of 12 mg perampanel.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern (2 mg en 4 mg tabletten):

Lactose-monohydraat, laag-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, povidon, magnesiumstearaat (E470b)

Tabletkern (6 mg, 8 mg, 10 mg en 12 mg tabletten)

Lactose-monohydraat, laag-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, povidon, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg en 12 mg tabletten)

Hypromellose 2910, talk, Macrogol 8000, titaandioxide (E171), kleurstoffen\*

\*De kleurstoffen zijn:

tablet van 2 mg: IJzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172)

tablet van 4 mg: IJzeroxide rood (E172)

tablet van 6 mg: IJzeroxide rood (E172)

tablet van 8 mg: IJzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172)

tablet van 10 mg: IJzeroxide geel (E172), FD&C Blauw #2 Indigokarmijnaluminiumlak (E132)

tablet van 12 mg: FD&C Blauw #2 Indigokarmijnaluminiumlak (E132)

### **Hoe ziet Fycompa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Alle sterktes van Fycompa zijn ronde, dubbelbolle, filmomhulde tabletten.

2 mg: oranje, gemarkeerd met E275 aan de ene kant en 2 aan de andere kant

4 mg: rood, gemarkeerd met E277 aan de ene kant en 4 aan de andere kant

6 mg: roze, gemarkeerd met E294 aan de ene kant en 6 aan de andere kant

8 mg: paars, gemarkeerd met E295 aan de ene kant en 8 aan de andere kant

10 mg: groen, gemarkeerd met E296 aan de ene kant en 10 aan de andere kant

12 mg: blauw, gemarkeerd met E297 aan de ene kant en 12 aan de andere kant

Fycompa is verkrijgbaar in verpakkingen van:

2 mg tablet – verpakking van 7, 28 en 98

4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg tabletten – verpakkingen van 7, 28, 84 en 98

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Duitsland

e-mail: medinfo\_de@eisai.net

### **Fabrikant**

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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**

Ewopharma Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 200 46 50

#### **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)

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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)

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fycompa 0,5 mg/ml suspensie voor oraal gebruik** Perampanel

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fycompa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Fycompa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Fycompa bevat een geneesmiddel, perampanel genaamd. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die anti-epileptica worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor het behandelen van epilepsie – wanneer iemand herhaalde toevallen (aanvallen) heeft. Uw arts heeft het u gegeven om het aantal toevallen dat u heeft te verminderen.

Fycompa wordt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen epilepsie gebruikt voor het behandelen van bepaalde vormen van epilepsie:

Bij volwassenen, adolescenten (met een leeftijd van 12 jaar en ouder) en kinderen (met een leeftijd van 4 tot en met 11 jaar):

- Het wordt gebruikt voor het behandelen van toevallen die één deel van uw hersenen treffen (een “partiële aanval” genoemd).
- Deze partiële aanvallen kunnen dan al dan niet worden gevolgd door een toeval die uw totale hersenen treffen (een “secundaire generalisatie” genoemd).

Bij volwassenen en adolescenten (met een leeftijd van 12 jaar en ouder) en kinderen (met een leeftijd van 7 tot en met 11 jaar):

- Het wordt ook gebruikt voor het behandelen van bepaalde toevallen die vanaf het begin uw totale hersenen treffen (“gegeneraliseerde aanvallen” genoemd) en die tot stuip trekkingen of staren leiden.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U heeft na het innemen van perampanel wel eens ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of wondjes in de mond gekregen.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u leverproblemen of matige of ernstige nierproblemen heeft.

U dient dit middel niet in te nemen als u ernstige leverproblemen of matige of ernstige nierproblemen heeft.

Voordat u dit geneesmiddel inneemt, dient u uw arts te informeren als u een voorgeschiedenis heeft van alcoholisme of drugsverslaving.

Bij sommige patiënten die dit medicijn gebruiken in combinatie met andere medicijnen bij epilepsie (anti-epileptica) zijn gevallen van een verhoogd aantal leverenzymen gemeld.

- Fycompa kan u duizelig of slaperig maken, met name in het begin van de behandeling.
- Door Fycompa kunt u mogelijk vaker vallen, met name wanneer u ouder bent; dit kan een gevolg zijn van uw ziekte.
- U kunt agressief, boos of gewelddadig worden door Fycompa. Het kan ook ongewone of extreme gedrags- of stemmingsveranderingen of abnormaal denken bij u veroorzaken en/of ervoor zorgen dat u het contact met de werkelijkheid verliest.

Als u, uw familie en/of uw vrienden een van deze reacties opmerken, dient u te praten met uw arts of apotheker.

Een klein aantal mensen dat wordt behandeld met anti-epileptica heeft erover gedacht zich te bezeren of te doden. Als u op enig moment deze gedachten heeft, neem dan meteen contact op met uw arts.

Ernstige huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met een toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie) en symptomen in het gehele lichaam (systemische symptomen) (DRESS) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), zijn gemeld bij het gebruik van perampanel.

- DRESS doet zich meestal, maar niet uitsluitend voor in de vorm van griepachtige symptomen en huiduitslag met een hoge lichaamstemperatuur, een verhoogd aantal leverenzymen zoals gebleken uit bloedonderzoek en een verhoogd aantal witte bloedcellen van een bepaald type (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren.
- Het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) kan eerst optreden als schietschijfachtige vlekken of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden. Daarnaast kunnen zweren bij de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen (rode en gezwollen ogen) optreden. Deze ernstige huiduitslag wordt vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige klachten. De huiduitslag kan zich uitbreiden tot grootschalige loslating van de huid en levensbedreigende complicaties of kan dodelijk worden.

Wanneer u één van de bovengenoemde punten ondervindt na het innemen van Fycompa (of u het niet zeker weet), praat dan met uw arts of apotheker.

### **Kinderen**

Fycompa wordt afgeraden voor kinderen jonger dan 4 jaar. De veiligheid en werkzaamheid voor partiële aanvallen bij kinderen jonger dan 4 jaar en gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen jonger dan 7 jaar zijn nog niet bekend.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Fycompa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het gebruik van Fycompa met bepaalde andere geneesmiddelen kan bijwerkingen veroorzaken of de werking ervan beïnvloeden. Start of stop geen andere geneesmiddelen zonder met uw arts of apotheker te praten.

- Andere geneesmiddelen tegen epilepsie, zoals carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne, die worden gebruikt voor de behandeling van aanvallen, kunnen van invloed zijn op Fycompa. Praat met uw arts wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.
- Felbamaat (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van epilepsie) kan ook van invloed zijn op Fycompa. Praat met uw arts wanneer u dit geneesmiddel gebruikt of onlangs heeft gebruikt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

- Midazolam (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om langdurige, acute (plotse) convulsieve epileptische aanvallen te stoppen, voor verdoving en slaapproblemen) kan worden beïnvloed door Fycompa. Vertel het uw arts als u midazolam inneemt, omdat uw dosis mogelijk moet worden aangepast.
- Sommige andere geneesmiddelen zoals rifampicine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties), hypericum (sint-janskruid) (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van lichte angst) en ketoconazol (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van schimmelinfecties) kunnen van invloed zijn op Fycompa. Praat met uw arts wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.
- Hormonale voorbehoedsmiddelen (waaronder voorbehoedsmiddelen die via de mond worden ingenomen, implantaten, injecties en pleisters)

Informeert uw arts als u hormonale anticonceptiva inneemt. Fycompa kan bepaalde hormonale anticonceptiva zoals levonorgestrel minder effectief maken. U dient andere vormen van veilige en effectieve anticonceptie (zoals een condoom of spiraaltje) te gebruiken tijdens het gebruik van Fycompa. U dient hiermee gedurende één maand na het stoppen met de behandeling door te gaan. Bespreek met uw arts wat een geschikte anticonceptiemethode voor u is.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Praat met uw arts alvorens alcohol te drinken. Wees voorzichtig met alcoholgebruik bij geneesmiddelen tegen epilepsie, inclusief Fycompa.

- Het drinken van alcohol tijdens het gebruik van Fycompa kan u minder alert maken en uw rijvaardigheid en uw vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen beïnvloeden.
- Het drinken van alcohol terwijl u Fycompa gebruikt, kan ook gevoelens van boosheid, verwardheid of verdriet verergeren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Stop niet met de behandeling zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

- Fycompa wordt afgeraden tijdens de zwangerschap.
- U moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt tijdens de behandeling met Fycompa. U dient dit gedurende één maand na het stoppen met de behandeling voort te zetten. Informeert uw arts als u hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt. Fycompa kan bepaalde hormonale anticonceptiemiddelen zoals levonorgestrel minder effectief maken. U dient andere vormen van veilige en effectieve anticonceptie (zoals een condoom of spiraaltje) te gebruiken tijdens het gebruik van Fycompa. U dient dit ook gedurende één maand na het stoppen met de behandeling te blijven doen. Bespreek met uw arts wat voor u een passende anticonceptiemethode kan zijn.

Het is niet bekend of de bestanddelen van Fycompa in de moedermelk terecht kunnen komen.

De arts zal de voordelen van het gebruik van Fycompa terwijl u borstvoeding geeft en de nadelen voor uw baby tegen elkaar afwegen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd geen auto en gebruik geen machines voordat u weet welke invloed Fycompa op u heeft.

U moet met uw arts praten over het effect van uw epilepsie op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

- Fycompa kan u duizelig of slaperig maken, met name in het begin van de behandeling. Bestuur geen voertuig en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit u overkomt.
- Het drinken van alcohol tijdens het gebruik van Fycompa kan deze effecten verergeren.

### **Fycompa bevat 175 mg sorbitol (E420) per ml.**

Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt.

De inname van Fycompa met andere geneesmiddelen tegen epilepsie die sorbitol bevatten, kan invloed hebben op hoe goed ze werken. Vertel het uw arts of apotheker als u een of meer andere geneesmiddelen tegen epilepsie inneemt die sorbitol bevatten.

**Fycompa bevat <0,005 mg benzoëzuur (E210) en 1,1 mg natriumbenzoaat (E211) per ml.**

Benzoëzuur en natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### De aanbevolen dosering is

Voor de behandeling van partiële aanvallen en gegeneraliseerde aanvallen bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder):

De aanbevolen aanvangsdosis is 2 mg (4 ml) eenmaal daags voor het naar bed gaan.

- Uw arts kan dit verhogen in stappen van 2 mg (4 ml) tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg (8 ml) en 12 mg (24 ml) - afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert.
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 8 mg per dag en moeten uw dosisverhogingen plaatsvinden met tussenpozen van ten minste 2 weken.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

De volgende tabel bevat de aanbevolen doses voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen van 4 tot en met 11 jaar en gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen van 7 tot en met 11 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	Kinderen met een gewicht van:		
	Meer dan 30 kg	20 kg tot minder dan 30 kg	Minder dan 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag (4 ml/dag)	1 mg/dag (2 ml/dag)	1 mg/dag (2 ml/dag)
Aanbevolen onderhoudsdosis	4 - 8 mg/dag (8 - 16 ml/dag)	4 - 6 mg/dag (8 - 12 ml/dag)	2 - 4 mg/dag (4 - 8 ml/dag)
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag (24 ml/dag)	8 mg/dag (16 ml/dag)	6 mg/dag (12 ml/dag)

Voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen (4 t/m 11 jaar) met een gewicht van 30 kg of meer:

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 2 mg (4 ml) vóór het naar bed gaan.

- Uw arts kan de dosis verhogen in stappen van 2 mg (4 ml) tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg (8 ml) en 8 mg (16 ml), afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dosis van 12 mg/dag (24 ml/dag).
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag (8 ml) en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts u heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

Voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen (4 t/m 11 jaar) met een gewicht van minimaal 20 kg maar minder dan 30 kg:

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 1 mg (2 ml) vóór het naar bed gaan.

- Uw arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg (2 ml) tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg (8 ml) en 6 mg (12 ml), afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dosis van 8 mg/dag (16 ml/dag).
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag (8 ml) en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts u heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

Voor de behandeling van partiële aanvallen bij kinderen (4 t/m 11 jaar) met een gewicht van minder dan 20 kg:

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 1 mg (2 ml) vóór het naar bed gaan.

- Uw arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg (2 ml) tot een onderhoudsdosis tussen 2 mg (4 ml) en 4 mg (8 ml), afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dosis van 6 mg/dag (12 ml/dag).
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag (8 ml) en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts u heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

Voor de behandeling van gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen (7 t/m 11 jaar) met een gewicht van 30 kg of meer:

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 2 mg (4 ml) vóór het naar bed gaan.

- Uw arts kan de dosis verhogen in stappen van 2 mg (4 ml) tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg (8 ml) en 8 mg (16 ml), afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dosis van 12 mg/dag (24 ml/dag).
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag (8 ml) en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts u heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

Voor de behandeling voor gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen (7 t/m 11 jaar) met een gewicht van minimaal 20 kg maar minder dan 30 kg:

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 1 mg (2 ml) vóór het naar bed gaan.

- Uw arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg (2 ml) tot een onderhoudsdosis tussen 4 mg (8 ml) en 6 mg (12 ml), afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dosis van 8 mg/dag (16 ml/dag).
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag (8 ml) en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts u heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

Voor de behandeling van gegeneraliseerde aanvallen bij kinderen (7 t/m 11 jaar) met een gewicht van minder dan 20 kg:

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 1 mg (2 ml) vóór het naar bed gaan.

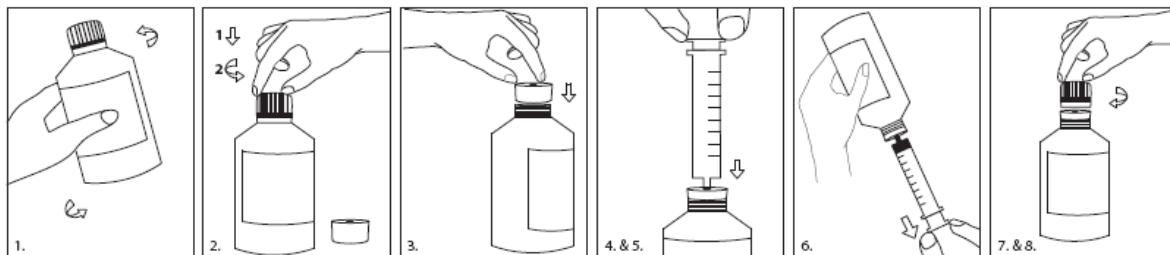
- Uw arts kan de dosis verhogen in stappen van 1 mg tot een onderhoudsdosis tussen 2 mg (4 ml) en 4 mg (8 ml), afhankelijk van hoe u op de medicatie reageert. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dosis van 6 mg/dag (12 ml/dag).
- Als u lichte of matige leverproblemen heeft, mag uw dosis niet hoger zijn dan 4 mg/dag (8 ml) en moeten er minstens twee weken tussen de eventuele dosisverhogingen zitten.
- Neem niet meer Fycompa dan uw arts u heeft aanbevolen. Het kan een paar weken duren om de juiste dosis Fycompa voor u te vinden.

**Hoe neemt u dit middel in?**

Fycompa is voor oraal gebruik. U kunt Fycompa met of zonder voedsel innemen en moet het altijd op dezelfde manier innemen. Als u bijvoorbeeld beslist om Fycompa met voedsel in te nemen, neem het dan altijd zo in.

Gebruik voor dosering de meegeleverde adapter en doseerspuit voor orale toediening.

Instructies voor het gebruik van de doseerspuit voor orale toediening en de adapter worden hieronder gegeven:



1. Goed schudden voor gebruik.
2. Duw omlaag (1) en draai de dop (2) om de fles te openen.
3. Steek de adapter in de hals van de fles tot een nauwe afsluiting is gemaakt.
4. Duw de zuiger van de spuit helemaal omlaag.
5. Steek de spuit zo ver mogelijk in de opening van de adapter.
6. Keer hem om en onttrek de voorgeschreven hoeveelheid Fycompa aan de fles.
7. Draai hem recht op en verwijder de spuit.
8. Laat de adapter zitten en plaats de dop terug op de fles.
9. Haal de plunjer na de dosistoediening uit de cilinder en dompel beide onderdelen volledig onder in WARM water met zeep.
10. Dompel de cilinder en plunjer daarna onder in water om eventueel aanwezig reinigingsmiddel te verwijderen. Schud het overtollige water eraf en laat de onderdelen aan de lucht drogen. Droog de cilinder en plunjer niet af met een doek.
11. Nadat de spuit 40 keer gebruikt is of als de markeringen op de spuit vervagen, mag u de spuit niet meer reinigen of opnieuw gebruiken.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer Fycompa heeft ingenomen dan u zou mogen, dient u meteen contact op te nemen met uw arts. U kunt verwardheid, onrust, agressief gedrag en een verminderd bewustzijn ondervinden.

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u bent vergeten Fycompa in te nemen, wacht dan tot uw volgende dosis en ga gewoon door.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

- Als u minder dan 7 dagen behandeling met Fycompa heeft gemist, ga dan door met het innemen van uw dagelijkse dosis zoals oorspronkelijk was geïnstrueerd door uw arts.
- Als u meer dan 7 dagen behandeling met Fycompa heeft gemist, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Neem Fycompa zolang als uw arts dit adviseert. Stop alleen wanneer uw arts u adviseert dit te doen. Uw arts kan uw dosis langzaam verlagen om te voorkomen dat uw toevallen (aanvallen) terugkomen of verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Een klein aantal mensen dat wordt behandeld met anti-epileptica heeft erover gedacht zich te bezeren of te doden. Als u op enig moment deze gedachten heeft, neem dan meteen contact op met uw arts.

**Zeer vaak** voorkomende bijwerkingen ( treden op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:

- zich duizelig voelen
- zich slaperig voelen (slaperigheid of somnolentie)

**Vaak** voorkomende bijwerkingen ( treden op bij meer dan 1 op de 100 gebruikers) zijn:

- verhoogde of verminderde eetlust, gewichtstoename
- zich agressief, boos, prikkelbaar, angstig of verward voelen
- problemen met lopen of andere evenwichtsproblemen (ataxie, gangstoornis, evenwichtsstoornis)
- traag praten (dysartrie)
- wazig zien of dubbel zien (diplopie)
- draaierig gevoel (vertigo)
- zich misselijk voelen
- rugpijn
- zeer moe zijn (vermoeidheid)
- vallen

**Soms** voorkomende bijwerkingen ( treden op bij meer dan 1 op de 1.000 gebruikers) zijn:

- gedachten om uzelf te verwonden of uw eigen leven te beëindigen (suïcidale gedachten), poging tot beëindiging van uw eigen leven (zelfmoordpoging)
- hallucinaties (dingen zien, horen of voelen die er niet zijn)
- abnormaal denken en/of het contact met de werkelijkheid verliezen (psychotische stoornis)

**Niet bekend** (de frequentie van deze bijwerking kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

- Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (ook bekend als DRESS) of geneesmiddelenovergevoeligheidssyndroom: uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, afwijkende bloedwaarden (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen.
- Syndroom van Stevens-Johnson, (SJS). Deze ernstige huiduitslag kan optreden als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, loslating van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, en kan vooraf worden gegaan door koorts en griepachtige klachten.

Als u last krijgt van deze symptomen, moet u stoppen met het gebruik van perampanel en contact opnemen met uw arts of onmiddellijk medische zorg inroepen. Zie ook rubriek 2.

## **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het flesetiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Als u meer dan 90 dagen na de eerste opening van de fles nog suspensie over heeft in de fles, mag u die niet meer gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is perampanel. Elke milliliter bevat 0,5 mg perampanel.
- De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E420), vloeibaar (kristalliserend), microkristallijne cellulose (E460), carmellosenatrium (E466), poloxameer 188, simethiconemulsie 30% (met gezuiverd water, siliconenolie, polysorbaat 65, methylcellulose, silicagel, macrogolstearaat, sorbinezuur, benzoëzuur (E210) en zwavelzuur), citroenzuur, watervrij (E330), natriumbenzoaat (E211) en gezuiverd water.

### **Hoe ziet Fycompa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fycompa 0,5 mg/ml suspensie voor oraal gebruik is een witte tot gebroken witte suspensie. Het wordt geleverd in een fles van 340 ml met 2 doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling en een LDPE druk-in-flesadapter (PIBA).

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Duitsland  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

### **Fabrikant**

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



Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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 organizačni 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)

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **BIJLAGE IV**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor perampanel, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Met het oog op de 18 gevallen van psychotische stoornissen uit klinische trials, waaronder 10 gevallen met een positieve de-challenge, de literatuur (2 gerapporteerde gevallen), spontane meldingen, waaronder 10 gevallen met een direct tijdsverband, een positieve de-challenge in 6 gevallen en re-challenge in 1 geval, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen perampanel en psychotische stoornis als ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die perampanel bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor perampanel is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die perampanel bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.