

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 2 mg filmsko obložene tablete
Fycompa 4 mg filmsko obložene tablete
Fycompa 6 mg filmsko obložene tablete
Fycompa 8 mg filmsko obložene tablete
Fycompa 10 mg filmsko obložene tablete
Fycompa 12 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Fycompa 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg perampanela.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena 2 mg tableta vsebuje 78,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Fycompa 4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg perampanela.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena 4 mg tableta vsebuje 157,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Fycompa 6 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6 mg perampanela.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena 6 mg tableta vsebuje 151,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Fycompa 8 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8 mg perampanela.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena 8 mg tableta vsebuje 149,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Fycompa 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg perampanela.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena 10 mg tableta vsebuje 147,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Fycompa 12 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12 mg perampanela.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena 12 mg tableta vsebuje 145,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Fycompa 2 mg filmsko obložene tablete

oranžna, okrogla, bikonveksna tableta z vtisom E275 na eni strani in "2" na drugi strani

Fycompa 4 mg filmsko obložene tablete

rdeča, okrogla, bikonveksna tableta z vtisom E277 na eni strani površini in "4" na drugi strani

Fycompa 6 mg filmsko obložene tablete

rožnata, okrogla, bikonveksna tableta z vtisom E294 na eni strani in "6" na drugi strani

Fycompa 8 mg filmsko obložene tablete

vijolična, okrogla, bikonveksna tableta z vtisom E295 na eni strani in "8" na drugi strani

Fycompa 10 mg filmsko obložene tablete

zelena, okrogla, bikonveksna tableta z vtisom E296 na eni strani in "10" na drugi strani

Fycompa 12 mg filmsko obložene tablete

modra, okrogla, bikonveksna tableta z vtisom E297 na eni strani in "12" na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fycompa (perampanel) je indicirano za adjuvantno zdravljenje:

- napadov parcialnega izvora (NPI) s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih, starih od 4 let naprej;
- primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči (PGTK) pri bolnikih, starih od 7 let naprej, z idiopatsko generalizirano epilepsijo (IGE).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zaradi optimiranja ravnovesja med učinkovitostjo in prenašanjem je treba zdravilo Fycompa titrirati glede na odziv posameznega bolnika.

Perampanel se jemlje peroralno enkrat na dan ob uri, ko gre bolnik spat.

Zdravnik naj predpiše najustreznejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na maso in odmerek. Na voljo so tudi druge farmacevtske oblike perampanela, vključno s peroralno suspenzijo.

Napadi parcialnega izvora

Perampanel v odmerkih 4 mg/dan do 12 mg/dan se je izkazal kot učinkovito zdravljenje napadov parcialnega izvora.

V naslednji preglednici je povzeto priporočeno odmerjanje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 4 let. Več podrobnosti je navedenih pod preglednico.

	Odrasli/mladostniki (stari 12 let in več)	Otroci (4–11 let); s telesno maso:		
		≥ 30 kg	od 20 do < 30 kg	< 20 kg
Priporočen začetni odmerek	2 mg/dan	2 mg/dan	1 mg/dan	1 mg/dan
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen vzdrževalni odmerek	4–8 mg/dan	4–8 mg/dan	4–6 mg/dan	2–4 mg/dan
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	0,5 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen največji odmerek	12 mg/dan	12 mg/dan	8 mg/dan	6 mg/dan

Odrasli in mladostniki, stari ≥ 12 let

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 2 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan do 8 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 2 mg/dan do 12 mg/dan. Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (od 4 do 11 let) s telesno maso ≥ 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 2 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan do 8 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 2 mg/dan do 12 mg/dan. Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 4 do 11 let) s telesno maso od 20 kg do < 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan do 6 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 6 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 1 mg/dan do 8 mg/dan. Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 4 do 11 let) s telesno maso < 20 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 2 mg/dan do 4 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 4 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 0,5 mg/dan do 6 mg/dan. Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Primarni generalizirani napadi s tonično-kloničnimi krči

Perampanel v odmerku do 8 mg/dan se je izkazal za učinkovitega pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči.

V naslednji preglednici je povzeto priporočeno odmerjanje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 7 let. Več podrobnosti je navedenih pod preglednico.

	Odrasli/mladostniki (stari 12 let in več)	Otroci (7–11 let); s telesno maso:		
		≥ 30 kg	od 20 do < 30 kg	< 20 kg
Priporočen začetni odmerek	2 mg/dan	2 mg/dan	1 mg/dan	1 mg/dan
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen vzdrževalni odmerek	Do 8 mg/dan	4–8 mg/dan	4–6 mg/dan	2–4 mg/dan
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	0,5 mg/dan (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen največji odmerek	12 mg/dan	12 mg/dan	8 mg/dan	6 mg/dan

Odrasli in mladostniki, stari ≥ 12 let

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti pri odmerku 2 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, ki je do 8 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan se lahko odmerek zvečuje do 12 mg/dan, ki je pri nekaterih bolnikih lahko učinkovit (glejte poglavje 4.4). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (od 7 do 11 let) s telesno maso ≥ 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 2 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan do 8 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 2 mg/dan do 12 mg/dan. Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 7 do 11 let) s telesno maso od 20 kg do < 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan do 6 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 6 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 1 mg/dan do 8 mg/dan. Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 7 do 11 let) s telesno maso < 20 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 2 mg/dan do 4 mg/dan. Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 4 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 0,5 mg/dan do 6 mg/dan. Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Odtagnitev

Priporoča se postopno zmanjševanje za zmanjšanje možnosti povratnih epileptičnih napadov. Vendar pa je mogoče zaradi dolgega razpolovnega časa, ki mu sledi počasen upad koncentracij v plazmi, z uporabo perampanela po potrebi prenehati naglo.

Izpuščeni odmerki

En izpuščen odmerek: ker ima perampanel dolg razpolovni čas, naj bolnik počaka in vzame naslednji odmerek kot načrtovano.

Če bolnik izpusti več kot 1 odmerek v neprekinjenem obdobju, krajšem kot 5 razpolovnih časov (3 tedne za bolnike, ki ne jemljejo antiepileptičnih zdravil (AEZ), ki inducirajo presnovo perampanela, 1 teden za bolnike, ki jemljejo AEZ, ki inducirajo presnovo perampanela (glejte poglavje 4.5)), je treba razmisliti o ponovnem začetku zdravljenja z ravniyo zadnjega odmerka.

Če je bolnik prekinil uporabo perampanela za neprekinjeno obdobje, daljše kot 5 razpolovnih časov, se priporoča upoštevanje uporabe zgoraj navedenega začetnega odmerka.

Starejši bolniki (stari 65 let in več)

V klinične študije z zdravilom Fycompa za epilepsijo ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starih 65 let in več, da bi lahko ugotovili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Analiza podatkov o varnosti pri 905 starejših bolnikih, zdravljenih s perampanelom (v dvojno slepih študijah, opravljenih za indikacijo, ki ni epilepsija), ni razkrila nobenih od starosti odvisnih razlik pri varnostnem profilu. Rezultati v kombinaciji z razliko izpostavljenosti perampanelu, nepovezani s starostjo, kažejo, da odmerka pri starejših bolnikih ni treba prilagajati. Perampanel je treba pri starejših uporabljati previdno in upoštevati možne interakcije zdravila pri bolnikih, ki prejemajo več zdravil (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerka. Uporaba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali pri bolnikih na hemodializi se ne priporoča.

Okvara jeter

Povečevanje odmerkov pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter mora temeljiti na kliničnem odzivu in prenašanju. Za bolnike z blago ali zmerno okvaro jeter se lahko odmerjanje začne pri 2 mg. Odmerek za bolnika je treba vsaka 2 tedna povečati za 2 mg glede na prenašanje in učinkovitost. Odmerek perampanela naj pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ne preseže 8 mg. Uporaba zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost perampanela za indikacijo NPI pri otrocih, starih do 4 leta, in za indikacijo PGTK pri otrocih, starih do 7 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Fycompa se jemlje kot enojni peroralni odmerek pred spanjem. Zdravilo se lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tableto je treba pogoltniti celo s kozarcem vode. Ne sme se je žvečiti, drobiti ali deliti. Tablet ni mogoče natančno deliti, saj nimajo razdelilne zarez.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptiki, so pri številnih indikacijah poročali o samomorilnih mislih. Meta-analiza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj antiepileptičnih zdravil je pokazala tudi majhno povečanje tveganja za samomorilne misli in vedenje. Mehanizem tveganja ni znan in podatki, ki so na voljo, ne izključujejo povečanega tveganja za perampanel.

Zato je treba bolnike (otroke, mladostnike in odrasle) opazovati za znake samomorilnih misli in vedenja in razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnike (in negovalce bolnikov) je treba opozoriti, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli ali vedenja.

Hude kožne neželene reakcije (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V povezavi z zdravljenjem z perampanelom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ter s Stevens-Johnsonovim sindromom, ki so lahko življenjsko nevarne ali s smrtnim izidom (pogostnost neznana, glejte poglavje 4.8).

V času predpisovanja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij ter jih skrbno spremljati glede njihovega pojava.

Simptomi DRESS med drugim običajno obsegajo zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, povezan z vpletenostjo drugih organskih sistemov, limfadenopatijo, nenormalne rezultate preiskav jetrnih funkcij in eozinofilijo. Pomembno je opozoriti, da so lahko prisotni zgodnji znaki preobčutljivosti, kot je zvišana telesna temperatura ali limfadenopatija, čeprav izpuščaj ni očiten.

Simptomi SJS običajno, vendar ne izključno vključujejo odstopanje kože (epidermalno nekrozo/mehurje) < 10 %, eritematozno kožo (zlivajoče se spremembe), hitro napredovanje, boleče atipične spremembe, podobne tarči, in/ali močno razširjene purpurne makule oz. velika (zlivajoča se) rdečina, mehurjaste spremembe ali razjede več kot 2 različnih sluznic.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo te reakcije, je treba dajanje perampanela nemudoma prekiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (kot je primerno).

Če je pri bolniku, ki je jemal perampanel, prišlo do resne reakcije, kot je na primer sindrom SJS ali DRESS, se pri njem zdravljenja s perampanelom ne sme nikoli več ponovno začeti.

Absence in mioklonični napadi

Absence in mioklonični napadi predstavljajo običajni vrsti generaliziranih napadov, ki se pogosto pojavljata pri bolnikih z IGE. Za druga AEZ je znano, da lahko sprožijo ali poslabšajo tovrstne napade. Bolnike z miokloničnimi napadi in napadi z absencami je treba med zdravljenjem z zdravilom Fycompa spremljati.

Bolezni živčnega sistema

Perampanel lahko povzroči omotico in zaspanost, zato lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.7).

Hormonski kontraceptivi

Pri odmerkih 12 mg/dan lahko zdravilo Fycompa zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo progestagen; v tem primeru se pri uporabi zdravila Fycompa priporočajo dodatne oblike nehormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Padci

Kaže, da je tveganje za padce večja, zlasti pri starejših; osnovni razlog ni jasen.

Agresija, psihotična motnja

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s perampanelom, so poročali o agresiji, sovražnem in nenormalnem vedenju. V kliničnih preskušanjih so za bolnike, zdravljeni s perampanelom, pogosteje poročali o agresiji, jezi, razdražljivosti in psihotični motnji pri večjih odmerkih. Večina poročenih primerov je bila blaga ali zmerna in so izzveneli spontano ali s prilagoditvijo odmerka. Vendar pa so pri nekaterih bolnikih opazili razmišljanja o poškodovanju drugih, fizičnemu napadu ali grozečemu vedenju (< 1 % v kliničnih preskušanjih s perampanelom). Pri bolnikih so poročali o morilnih vzgibih. Bolnikom in negovalcem je treba svetovati, da takoj obvestijo zdravstvenega delavca, če se pojavijo velike spremembe v razpoloženju ali vedenjskih vzorcih. Če se pojavijo taki simptomi, je treba odmere perampanela zmanjšati in razmisliti o ukinitvi, če so simptomi resni (glejte poglavje 4.2).

Možnost zlorabe

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo v anamnezi odvisnost od drog; te bolnike je treba spremljati glede simptomov zlorabe perampanela.

Sočasna uporaba antiepileptičnih zdravil, ki spodbujajo encim CYP3A

Stopnje odzivnosti po dodajanju perampanela pri fiksnih odmerkih so bile nižje, če so bolniki sočasno prejeli antiepileptična zdravila, ki spodbujajo encim CYP3A (karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin) v primerjavi s stopnjo odziva pri bolnikih, ki so sočasno prejeli antiepileptična zdravila, ki ne spodbujajo encimov. Odziv bolnikov je treba spremljati, ko preidejo iz sočasne uporabe antiepileptičnih zdravil, ki ne spodbujajo encima, na zdravila, ki spodbujajo encim, in obratno. Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja posameznika je mogoče odmerek povečevati ali zmanjševati za 2 mg (glejte poglavje 4.2).

Druga sočasna zdravila, ki spodbujajo ali zavirajo citokrom P450 (ne antiepileptična)

Bolnike je treba pri dodajanju ali odstranjevanju spodbujevalcev ali zaviralcev citokroma P450 skrbno spremljati za prenašanje in klinični odziv, saj se lahko ravni perampanela v plazmi zmanjšajo ali povečajo; odmerek perampanela bo morda treba ustrezno prilagoditi.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so perampanel jemali skupaj z drugimi zdravili za epilepsijo, so bili opisani primeri hepatotoksičnosti (največkrat povišanje vrednosti jetrnih encimov). Če pride do povišanih vrednosti jetrnih encimov, je treba razmisliti o spremljanju jetrne funkcije.

Pomožne snovi

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Fycompa vsebuje laktozo, zato bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Fycompa ni močan induktor ali zaviralec citokroma P450 ali encimov UGT (glejte poglavje 5.2).

Hormonski kontraceptivi

Pri zdravih prostovoljkih se je pri 21-dnevem jemanju zdravila Fycompa 12 mg (ne pa tudi pri 4 ali 8 mg/dan) sočasno s kombiniranim peroralnim kontraceptivom pokazalo zmanjšanje izpostavljenosti levonorgestrelu (povprečni vrednosti C_{max} in AUC sta se zmanjšali za 40 %). Zdravilo Fycompa 12 mg ni vplivalo na AUC etinilestradiola, medtem ko se je C_{max} zmanjšal za 18 %. Zato je treba pri ženskah, ki potrebujejo zdravilo Fycompa 12 mg/dan, pomisliti na možnost zmanjšane učinkovitosti hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo progesterogen, in uporabiti dodatne zanesljive metode preprečevanja nosečnosti (maternični vložek (IUD), kondom) (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje zdravila Fycompa in drugih antiepileptičnih zdravil:

Možne interakcije med zdravilom Fycompa in drugimi antiepileptičnimi zdravili (AEZ) so ocenili v kliničnih študijah. S populacijsko farmakokinetično analizo treh združenih študij 3. faze pri mladostnikih in odraslih bolnikih z napadi parcialnega izvora so ovrednotili učinek zdravila Fycompa (do 12 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko drugih AEZ. Z drugo populacijsko farmakokinetično analizo združenih podatkov iz dvajsetih študij 1. faze pri zdravih udeležencih, ki so prejeli zdravilo Fycompa v odmerkih do 36 mg, in iz ene študije 2. faze ter šestih študij 3. faze pri pediatričnih bolnikih, mladostnikih in odraslih bolnikih z napadi parcialnega izvora ali primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli zdravilo Fycompa v odmerkih do 16 mg enkrat na dan, so ovrednotili učinek sočasne uporabe AEZ na očistek perampanela. Učinki teh interakcij na povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja so povzeti v naslednji preglednici.

Sočasna uporaba AEZ	Vpliv AEZ na koncentracijo zdravila Fycompa	Vpliv zdravila Fycompa na koncentracijo AEZ
karbamazepin	3-kratno zmanjšanje	< 10 % zmanjšanje
klobazam	ni vpliva	< 10 % zmanjšanje
klonazepam	ni vpliva	ni vpliva
lamotrigin	ni vpliva	< 10 % zmanjšanje
levetiracetam	ni vpliva	ni vpliva
okskarbazepin	2-kratno zmanjšanje	35-odstotno povečanje ¹⁾
fenobarbital	20-odstotno zmanjšanje	ni vpliva
fenitoin	2-kratno zmanjšanje	ni vpliva
topiramata	20-odstotno zmanjšanje	ni vpliva
valprojska kislina	ni vpliva	< 10 % zmanjšanje
zonisamid	ni vpliva	ni vpliva

1) Aktivnega presnovka monohidroksikarbazepina niso ocenili.

Na podlagi rezultatov populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z napadi parcialnega izvora in bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči se je skupni očistek zdravila Fycompa povečal pri sočasnem dajanju s karbamazepinom (3-krat) in fenitoinom ali okskarbazepinom (2-krat), ki so znani induktorji presnove encimov (glejte poglavje 5.2). Ta učinek je treba upoštevati in nadzorovati, kadar za zdravljenja bolnika ta antiepileptična zdravila dodamo ali odvzamemo. Klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramata, zonisamid, klobazam, lamotrigin in valprojska kislina niso na klinično pomemben način vplivali na očistek zdravila Fycompa.

V farmakokinetični analizi populacije bolnikov z napadi parcialnega izvora zdravilo Fycompa ni vplivalo na očistek klonazepama, levetiracetama, fenobarbitala, fenitoina, topiramata, zonisamida, karbamazepina, klobazama, lamotrigina in valprojske kisline na klinično pomemben način pri najvišjem ocenjenem odmerku perampanela (12 mg/dan).

Perampanel je zmanjšal očistek okskarbazepina za 26 %. Encim citosolna reduktaza hitro presnovi okskarbazepin v aktivni presnovek, monohidroksikarbazepin. Učinek perampanela na koncentracije monohidroksikarbazepina ni znan.

Odmerjanje perampanela je neodvisno od drugih AEZ.

Učinek perampanela na substrate CYP3A

Pri zdravih prostovoljcih je zdravilo Fycompa (6 mg enkrat na dan za 20 dni) zmanjšalo AUC midazolama za 13 %. Večje zmanjšanje izpostavljenosti midazolamu (ali drugih občutljivih substratih CYP3A) pri višjih odmerkih zdravila Fycompa ni mogoče izključiti.

Učinek induktorjev citokroma P450 na farmakokinetiko perampanela

Pričakuje se, da bodo močni induktorji citokroma P450, kot sta rifampicin in šentjanževka, zmanjšala koncentracije perampanela in možnost višjih plazemskih koncentracij reaktivnih presnovkov v njihovi prisotnosti ni bila izključena. Pokazalo se je, da felbamat znižuje koncentracije nekaterih zdravil in da lahko zmanjša tudi koncentracije perampanela.

Učinek zaviralcev citokroma P450 na farmakokinetiko perampanela

Pri zdravih prostovoljcih je zaviralec CYP3A4 ketokonazol (400 mg enkrat na dan za 10 dni) povečal AUC perampanela za 20 % in podaljšal razpolovni čas perampanela za 15 % (67,8 ure v primerjavi z 58,4 ure). Če se perampanel kombinira z zaviralcem CYP3A z daljšim razpolovnim časom kot ketokonazol, ali če se zaviralec daje daljše obdobje zdravljenja, ni mogoče izključiti večjega vpliva na farmakokinetiko.

Levodopa

Pri zdravih prostovoljcih zdravilo Fycompa (4 mg enkrat na dan za 19 dni) ni imelo učinka na C_{max} ali AUC levodope.

Alkohol

V študiji farmakodinamičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih so ugotovili, da so učinki perampanela na aktivnosti, za katere sta potrebni zbranost in budnost, denimo sposobnost vožnje bili aditivni ali supra-aditivni učinkom samega alkohola. Večkratno odmerjanje perampanela 12 mg/dan je povečalo ravni jeze, zmedenosti in depresije, kot je bilo ocenjeno s 5-točkovno lestvico po vprašalniku Profil stanja razpoloženja (POMS – Profile of Mood) (glejte poglavje 5.1). Te učinke je mogoče videti tudi pri uporabi zdravila Fycompa v kombinaciji z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema (OŽS).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

V populacijski farmakokinetični analizi mladostnikov, starih ≥ 12 let, in otrok, starih od 4 do 11 let, ni bilo opaznih razlik v primerjavi s populacijo odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravila Fycompa ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če je nujno potrebno. Zdravilo Fycompa lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo progestagen. Zato se priporoča uporaba dodatne nehormonske oblike kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Podatki o uporabi perampanela pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih, vendar so embriotoksičnost opazili pri podganah pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3). Zdravila Fycompa ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Študije pri podganah v laktaciji so pokazale izločanje perampanela in/ali njegovih presnovkov v materino mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se perampanel izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Fycompa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študiji plodnosti pri podganah so pri visokih odmerkih (30 mg/kg) pri samicah opazili podaljšane in neredne estrusne cikle, vendar te spremembe niso vplivale na sposobnost razmnoževanja in zgodnji razvoj zarodkov. Učinkov na sposobnost razmnoževanja pri samcih ni bilo (glejte poglavje 5.3). Učinkov perampanela na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh niso ugotavljali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fycompa ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Perampanel lahko povzroči omotico in zaspanost, zato lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba odsvetovati vožnjo avtomobila, upravljanje z zahtevnimi stroji in opravljanje drugih dejavnosti, ki so lahko nevarne, dokler ni znano, ali perampanel vpliva na njihovo sposobnost opravljanja teh nalog (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V vseh kontroliranih in nekontroliranih preskušanjih pri bolnikih z napadi parcialnega izvora je 1.639 bolnikov prejelo perampanel; 1.147 med njimi je bilo zdravljenih 6 mesecev in 703 dlje kot 12 mesecev.

V kontrolirani in nekontrolirani študiji pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči je perampanel prejelo 114 bolnikov, od katerih je bilo 68 bolnikov zdravljenih 6 mesecev, 36 bolnikov pa več kot 12 mesecev.

Neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve jemanja:

V kontroliranih kliničnih preskušanjih 3. faze pri bolnikih z napadi parcialnega izvora je bila stopnja prekinitve kot posledica neželenega učinka 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) oz. 13,7 % (35/255) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s perampanelom s priporočenimi odmerki 4 mg, 8 mg oz. 12 mg/dan in 1,4 % (6/442) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s placebom. Neželena učinka, ki sta najpogostejše (≥ 1 % v celotni skupini, ki je prejela perampanel, in več kot pri placebu) povzročila prekinitve, sta bila omotica in zaspanost.

V kontroliranem kliničnem preizkušanju 3. faze pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči je bila stopnja prekinitve jemanja zaradi neželenega učinka 4,9 % (4/81) pri bolnikih, randomiziranih v skupino za prejemanje 8 mg perampanela, ter 1,2 % (1/82) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s placebom. Neželeni učinek, ki je najpogostejše povzročil prekinitve jemanja (≥ 2 % v skupini, ki je prejela perampanel, in pogostejši kot v skupini s placebom), je bila omotica.

Neželeni učinki, ugotovljeni po začetku trženja zdravila

V povezavi z zdravljenjem z perampanelom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki v obliki preglednice

V spodnji preglednici so neželeni učinki naštetni po organskih sistemih in pogostnosti. Ugotovljeni so bili po pregledu celotne zbirke podatkov o varnosti kliničnih študij z zdravilom Fycompa. Neželeni učinki so razvrščeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Za vsako pogostnost so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit zvečan apetit		
Psihiatrične motnje		agresija jeza tesnoba stanje zmedenosti	samomorilne misli poskus samomora halucinacije psihotična motnja	
Bolezni živčevja	omotica zaspanost	ataksija disartrijske motnje ravnotežja razdražljivost		
Očesne bolezni		dvojni vid zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica		
Bolezni prebavil		navzea		
Bolezni kože in podkožja				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)* Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v hrbtu		
Splošne težave		motnje hoje utrujenost		
Preiskave		povečanje telesne mase		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padec		

* Glejte poglavje 4.4

Pediatrična populacija

Na podlagi podatkovne zbirke kliničnih preskušanj s 196 mladostniki, ki so bili izpostavljeni perampanelu v dvojno slepih študijah zaradi napadov s parcialnim izvorom in primarnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov, je bil celotni varnostni profil pri mladostnikih podoben kot pri odraslih, razen agresivnosti, ki so jo pogosteje ugotavljali pri mladostnikih kot pri odraslih.

Na podlagi podatkovne zbirke kliničnih preskušanj s 180 pediatričnimi bolniki, ki so bili izpostavljeni perampanelu v multicentrični odprti študiji, je bil celokupni varnostni profil pri otrocih podoben profilu, ugotovljenemu pri mladostnikih in odraslih, razen zaspanosti, razdražljivosti, agresije in vznemirjenosti, ki so jih pogosteje ugotavljali v pediatrični študiji kot v študijah pri mladostnikih in odraslih.

Razpoložljivi podatki pri otrocih niso nakazali nobenih klinično pomembnih učinkov perampanela na rastne in razvojne parametre, vključno s telesno maso, višino, delovanjem ščitnice, koncentracijo insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1), kognitivnimi funkcijami (ocenjenimi po Aldenkampovem in Bakerjevem razporedu nevrofiziološkega ocenjevanja [ABNAS]), vedenjem (ocenjenim po kontrolnem seznamu za otrokovo vedenje [CBCL]) in ročnimi spretnostmi (ocenjenimi po preizkusu s ploščo Lafayette z zarezi in zatiči [LGPT]). Kljub temu dolgoročni učinki [po več kot 1 letu] na učenje, inteligenco, rast, endokrine funkcije in puberteto pri otrocih še vedno niso znani.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja so bili primeri namernega in nenamernega prevelikega odmerjanja pri pediatričnih bolnikih z odmerki perampanela do 36 mg in pri odraslih bolnikih z odmerki do 300 mg. Opaženi neželeni učinki so vključevali spremenjeno duševno stanje, vznemirjenost, agresivno vedenje, komo in zmanjšano stopnjo zavesti. Bolniki so okrevali brez posledic.

Za učinke perampanela ni specifičnega antidota.

Potrebna je splošna podpora nega bolnika, vključno z nadziranjem življenjskih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ob upoštevanju dolgega razpolovnega časa se lahko učinki, ki jih povzroči perampanel, podaljšajo. Zaradi nizkega ledvičnega očistka ni verjetno, da bi posebni ukrepi, denimo prisilna diureza, dializa ali hemoperfuzija pomagali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX22

Mehanizem delovanja

Perampanel je prvi predstavnik novega razreda zdravil in je selektiven, nekompetitiven antagonist ionotropnih receptorjev glutamat α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionske kisline (AMPA) na postsinaptičnih nevronih. Glutamat je primarni ekscitatoren nevrotansmitor v osrednjem živčnem sistemu, ki je vpleten v številnih nevroloških motnjah, ki jih povzroči prevelika nevrnska ekscitacija. Prevladuje mnenje, da je aktiviranje receptorjev AMPA z glutatom odgovorno za večino hitrih ekscitatornih sinaptičnih prenosov v možganih. V študijah *in vitro* perampanel ni tekmoval z AMPA za vezavo na receptorje AMPA, je pa vezavo perampanela izpodrinil nekompetitivni antagonist

receptorja AMPA, kar nakazuje na to, da je perampanel nekompetitiven antagonist receptorja AMPA. *In vitro* je perampanel zavrl povečanje intracelularnega kalcija, ki ga sproži AMPA (vendar ga ne sproži NMDA). *In vivo* je perampanel značilno podaljšal latentnost za epileptične napade v modelu napada, ki ga sproži AMPA.

Natančen mehanizem, s katerim perampanel izvaja svoj antiepileptični učinek pri ljudeh, bo treba še dokončno razjasniti.

Farmakodinamični učinki

Farmakokinetično-farmakodinamično (učinkovitostno) analizo so izvedli na podlagi združenih podatkov 3 preskušanj učinkovitosti pri napadih s parcialnim izvorom. Poleg tega je bila v enem preskušanju učinkovitosti pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči izvedena farmakokinetično-farmakodinamična (učinkovitostna) analiza. Pri obeh analizah je izpostavljenost perampanelu sovpadala z zmanjšanjem pogostnosti epileptičnih napadov.

Psihomotorična sposobnost

Enkratni in večkratni odmerki 8 mg in 12 mg so okvarili psihomotorično sposobnost pri zdravih prostovoljcih na način, odvisen od odmerka. Učinki perampanela na zahtevne naloge, denimo sposobnost vožnje, so bili aditivni ali supra-aditivni na učinke alkohola. Psihomotorične sposobnosti so se obnovile v roku 2 tednov po prenehanju odmerjanja perampanela.

Kognitivne funkcije

V študiji pri zdravih prostovoljcih za ocenitev vpliva perampanela na budnost in spomin s standardnim nizom ocenitev po enkratnem in večkratnem odmerjanju perampanela do 12 mg/dan niso opazili vpliva perampanela.

V študiji, kontrolirani s placebom, ki so jo opravili na adolescentnih bolnikih, pri perampanelu niso ugotovili signifikantnih sprememb kognitivnih funkcij v primerjavi s placebom, izmerjenih z rezultati globalnih kognitivnih funkcij sistema kognitivnih raziskav zdravil (CDR) (Cognitive Drug Research (CDR) System Global Cognition Score) po 52 tednih zdravljenja s perampanelom (glejte poglavje 5.1 Pediatrična populacija).

V odprti nekontrolirani študiji, izvedeni pri pediatričnih bolnikih, po adjuvantnem zdravljenju s perampanelom niso z merjenjem po točkovniku ABNAS opazili nobenih klinično pomembnih sprememb kognitivnih funkcij glede na izhodišče (glejte poglavje 5.1 Pediatrična populacija).

Zbranost in razpoloženje

Raven zbranosti (prebujenosti) se je pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali odmerke perampanela od 4 do 12 mg/dan, zniževala v odvisnosti od odmerka. Slabšanje razpoloženja po odmerjanju samo 12 mg/dan; spremembe v razpoloženju so bile majhne in so odražale splošno slabšanje zbranosti. Večkratno odmerjanje perampanela 12 mg/dan je okrepilo tudi učinke alkohola na zbranost in budnost ter povečalo ravni jeze, zmedenosti in depresije po oceni s 5-točkovno lestvico po vprašalniku POMS.

Elektrofiziologija srca

Pri dajanju dnevni odmerkov do 12 mg/dan perampanel ni podaljšal intervala QTc in ni imel od odmerka odvisnega ali klinično pomembnega učinka na trajanje QRS.

Klinična učinkovitost in varnost

Napadi s parcialnim izvorom

Učinkovitost perampanela pri napadih s parcialnim izvorom so ugotavljali v treh 19-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih preskušanjih z adjuvantnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih in mladostnikih. Bolniki so doživeli napade s parcialnim izvorom sekundarno generalizacijo ali brez nje in niso bili pod ustreznim nadzorom s sočasno uporabo enega do treh AEZ. V 6-tedenskem obdobju od izhodišča je bil pogoj več kot pet napadov brez obdobja, v katerem dlje kot 25 dni ni bilo napadov. V teh treh preskušanjih je epilepsija pri bolnikih povprečno

trajala približno 21,06 let. Med 85,3 % in 89,1 % bolnikov je sočasno jemalo dve do tri AEZ s sočasno stimulacijo vagalnega živca ali brez nje.

V dveh študijah (študiji 304 in 305) so primerjali odmerke perampanela 8 in 12 mg/dan s placebom in v tretji študiji (študija 306) so primerjali odmerke perampanela 2, 4 in 8 mg/dan s placebom. V vseh treh preskušanjih so bili bolniki randomizirani in titrirani do randomiziranega odmerka po 6-tedenski izhodiščni fazi, v kateri se je ugotavljala pogostnost napadov pred randomizacijo. V fazi titriranja se je zdravljenje v vseh treh preskušanjih začelo z odmerkom 2 mg/dan, nato pa se je odmerek vsak teden povečal za 2 mg/dan do ciljnega odmerka. Bolniki, ki so doživeli neželene učinke, ki jih niso mogli prenašati, so lahko ohranili enak odmerek ali se je odmerek znižal na odmerek, ki so ga prenašali. V vseh treh preskušanjih je fazi titriranja sledila faza vzdrževanja, ki je trajala 13 tednov, v kateri so bolniki prejeli stabilni odmerek perampanela.

Združene 50-odstotne stopnje odziva so bile za placebo 19 %, za 4 mg 29 %, za 8 mg 35 % in za 12 mg 35 %. Pri zdravljenju s perampanelom so opazili značilno bolj učinkovit učinek na zmanjšanje pogostnosti napadov (izhodišče do faze zdravljenja) v 28 dneh pri odmerkih 4 mg/dan (študija 306), 8 mg/dan (študije 304, 305 in 306) in 12 mg/dan (študiji 304 in 305) v primerjavi z zdravljenjem s placebom. 50-odstotna stopnja odziva pri skupini 4 mg je bila 23,0 %, pri 8 mg je bila 31,5 % in pri 12 mg je bila 30,0 % v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki spodbujajo encime, in 33,3 %, 46,5 % ali 50,0 %, ko je bil perampanel uporabljen v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki ne spodbujajo encimov. Te študije so pokazale, da je uporaba perampanela enkrat na dan pri odmerkih 4 mg do 12 mg v tej populaciji značilno bolj učinkovita kot placebo.

Podatki iz s placebom kontroliranih študij so pri uporabi perampanela enkrat na dan v odmerku 4 mg pokazali izboljšanje nadzora napadov, ta korist pa se s povečanjem odmerka na 8 mg/dan še izboljša. Pri odmerku 12 mg v primerjavi z odmerkom 8 mg pri splošni populaciji niso opazili dodatnih koristi glede učinkovitosti. Koristi pri odmerku 12 mg so opazili pri nekaterih bolnikih, ki so odmerek 8 mg prenašali, klinični odziv na ta odmerek pa ni zadoščal. Že v drugem tednu uporabe, ko so bolniki dosegli dnevni odmerek 4 mg, je bilo doseženo klinično pomembno zmanjšanje pogostnosti napadov v primerjavi s placebom.

1,7 % do 5,8 % bolnikov, ki so v kliničnih študijah prejeli perampanel, je bilo v 3-mesečnem vzdrževalnem obdobju brez napadov, v primerjavi z 0 % do 1,0 % odstotka bolnikov, ki so prejeli placebo.

Odprta podaljšana študija

Sedemindevetdeset odstotkov bolnikov, ki so končali randomizirano preskušanje pri bolnikih z napadi parcialnega izvora, je bilo vključenih v podaljšek odprte študije ($n = 1.186$). Bolniki iz randomiziranih preskušanj so prešli na perampanel v 16-tedenskem obdobju, ki mu je sledilo dolgo vzdrževalno obdobje (≥ 1 leto). Srednji povprečen dnevni odmerek je bil 10,05 mg.

Primarni generalizirani napadi s tonično-kloničnimi krči

Perampanel kot adjuvantno zdravljenje pri bolnikih starosti 12 let in več z idiopatsko generalizirano epilepsijo, ki so imeli primarne generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči, so proučili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (študija 332). Primerni bolniki, ki so prejeli stabilen odmerek 1 do 3 zdravil AEZ in so imeli vsaj 3 primarne generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči v 8-tedenskem izhodiščnem obdobju, so bili randomizirani v skupino s perampanelom ali placebom. Populacija je zajemala 164 bolnikov ($n = 82$ za perampanel in $n = 82$ za placebo). Bolniki so bili v obdobju štirih tednov titrirani do ciljnega odmerka 8 mg/dan oziroma do najvišjega tolerančnega odmerka in nato še dodatnih 13 tednov zdravljeni z zadnjo ravniyo odmerka, doseženo ob zaključku obdobja titracije. Celotno obdobje zdravljenja je bilo 17 tednov. Preučevano zdravilo so bolniki prejeli enkrat na dan.

50 % stopnja odziva pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči v obdobju vzdrževanja je bila značilno višja v skupini s perampanelom (58,0 %) kot v skupini s placebom (35,8 %), $P = 0,0059$. 50 % stopnja odziva je bila 22,2 % v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki spodbujajo encime, ter 69,4 % pri dajanju perampanela v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki

ne spodbujajo encimov. Število bolnikov, ki so jemali perampanel in antiepileptična zdravila, ki spodbujajo encime, je bilo majhno ($n = 9$). Mediana odstotna sprememba pogostnosti primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči na 28 dni v obdobjih titriranja in vzdrževanja (kombinirano) v primerjavi z obdobjem pred randomizacijo je bila večja pri perampanelu (-76,5 %) kot pri placebo (-38,4 %), $P < 0,0001$. Med 3-mesečnim obdobjem vzdrževanja je bilo 30,9 % (25/81) bolnikov na perampanelu v kliničnih študijah brez primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči, v primerjavi z 12,3 % (10/81) tistih, ki so prejeli placebo.

Druge podvrste idiopatskih generaliziranih napadov

Učinkovitosti in varnosti perampanela pri bolnikih z miokloničnimi napadi niso dokazali. Podatki, ki so na voljo, ne zadostujejo za sprejemanje kakršnihkoli zaključkov.

Učinkovitosti perampanela pri zdravljenju napadov z absencami niso dokazali.

V študiji 332 pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so imeli sočasno tudi mioklonične napade, so bili napadi odpravljeni pri 16,7 % (4/24) bolnikov, ki so prejeli perampanel, v primerjavi s 13,0 % (3/23) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih s sočasnimi napadi z absencami (odsotnostni napadi) so bili napadi odpravljeni pri 22,2 % (6/27) bolnikov, ki so prejeli perampanel, v primerjavi z 12,1 % (4/33) bolnikov, ki so prejeli placebo. Vsi napadi so bili odpravljeni pri 23,5 % (19/81) bolnikov, ki so prejeli perampanel, v primerjavi s 4,9 % (4/81) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Odprta podaljšana faza

Od 140 bolnikov, ki so zaključili študijo 332, je 114 bolnikov (81,4 %) vstopilo v podaljšano fazo. Bolniki iz randomiziranega preskušanja so prešli na perampanel v obdobju 6 tednov, čemur je sledilo dolgo vzdrževalno obdobje (≥ 1 leto). V fazi podaljšanja je 73,7 % (84/114) bolnikov imelo modalni dnevni odmerek perampanela med 4 in 8 mg/dan, 16,7 % (19/114) bolnikov pa je imelo modalni dnevni odmerek med 8 in 12 mg/dan. Zmanjšanje pogostnosti primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči za vsaj 50 % so opazili pri 65,9 % (29/44) bolnikov po 1 letu zdravljenja v fazi podaljšanja (v primerjavi z njihovo izhodiščno pogostnostjo napadov pred zdravljenjem s perampanelom). Ti podatki so bili konsistentni s tistimi o odstotni spremembi pogostnosti napadov in so pokazali, da je bila 50 % stopnja odziva pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči na splošno stabilna ves čas od približno 26. tedna do konca 2. leta. Podobne rezultate so opazili tudi pri ovrednotenju vseh napadov in njihove odsotnosti v primerjavi z miokloničnimi napadi.

Prehod na monoterapijo

V retrospektivni študiji klinične prakse je 51 bolnikov z epilepsijo, ki so prejeli perampanel kot adjuvantno zdravilo, prešlo na monoterapijo s perampanelom. Večina teh bolnikov je imela anamnezo parcialnih napadov. Od teh je 14 bolnikov (27 %) v naslednjih mesecih prešlo nazaj na adjuvantno zdravilo. Štiriinšestdeset (34) bolnikov so spremljali vsaj 6 mesecev dolgo, od njih je 24 bolnikov (71 %) ostalo na monoterapiji s perampanelom vsaj 6 mesecev. Deset (10) bolnikov so spremljali vsaj 18 mesecev in od njih so 3 bolniki (30 %) ostali na monoterapiji s perampanelom vsaj 18 mesecev.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Fycompa za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri epilepsiji, odporni na zdravljenje (epileptični sindromi, odvisni od lokacije in starosti) (za podatke o uporabi pri mladostnikih in otrocih glejte poglavje 4.2).

Tri osrednje dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije 3. faze so vključevale 143 mladostnikov, starih med 12 in 18 let. Rezultati pri teh mladostnikih so bili podobni kot pri odrasli populaciji.

Študija 332 je zajela 22 mladostnikov starosti od 12 do 18 let. Rezultati pri teh mladostnikih so bili podobni kot pri odrasli populaciji.

Izvedli so 19-tedensko randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo s fazo odprtega podaljšanja (študija 235), da bi ocenili kratkoročne učinke na kognitivne funkcije zdravila Fycompa (ciljni razpon odmerkov 8 do 12 mg enkrat na dan) kot adjuvantnega zdravljenja na 133 (zdravilo

Fycompa n=85, placebo n=48) adolescentnih bolnikov, starih od 12 do manj kot 18 let, z nezadostno kontroliranimi napadi parcialnega izvora. Kognitivne funkcije so ocenjevali z rezultati vrednosti t globalnih kognitivnih funkcij sistema kognitivnih raziskav zdravil (CDR), ki je sestavljen rezultat, izpeljan iz 5 domen, s katerimi se testirali sposobnost pozornosti, stalnost pozornosti, kvaliteto epizodičnega sekundarnega spomina, kvaliteto delovnega spomina in hitrost spomina. Povprečna sprememba (SD) od izhodišča do konca dvojno slepega zdravljenja (19 tednov) vrednosti t v globalnih kognitivnih funkcijah sistema CDR je bila 1,1 (7,14) v skupini s placebo in (minus) -1,0 (8,86) v skupini s perampanelom, z razliko med tretiranima skupinama v povprečju najmanjših kvadratov (95 % IZ) = (minus) -2,2 (-5,2, 0,8). Med tretiranima skupinama ni bilo statistično značilne razlike (p = 0,145). Rezultata vrednosti t globalnih kognitivnih funkcij sistema CDR za placebo in perampanel sta bila v izhodišču 41,2 (10,7) oziroma 40,8 (13,0). Pri bolnikih s perampanelom v odprtem podaljšanju (n = 112) je bila povprečna sprememba (SD) od izhodišča do konca odprtega zdravljenja (52 tednov) vrednosti t v globalnih kognitivnih funkcijah sistema CDR (minus) -1,0 (9,91). To ni bilo statistično značilno (p = 0,96). Po do 52 tednih zdravljenja s perampanelom (n = 114) niso ugotovili nikakršnega vpliva na rast kosti. Po 104 tednih zdravljenja niso opazili nikakršnih učinkov telesno maso, telesno višino in spolni razvoj (n = 114).

Izvedena je bila odprta, nekontrolirana študija (študija 311) za oceno razmerja med izpostavljenostjo in učinkovitostjo perampanela za adjuvantno zdravljenje pri 180 pediatričnih bolnikih (starih od 4 do 11 let), ki so imeli nezadostno kontrolirane napade parcialnega izvora ali primarne generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči. Bolnike so v obdobju 11 tednov titrirali do ciljnega odmerka 8 mg/dan ali največjega tolerančnega odmerka (ni smel preseči 12 mg/dan), če bolniki niso sočasno prejeli antiepileptičnih zdravil, ki spodbujajo CYP3A (karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin in fenitoin), oziroma do 12 mg/dan ali največjega tolerančnega odmerka (ni smel preseči 16 mg/dan), če so bolniki sočasno prejeli antiepileptično zdravilo, ki spodbuja CYP3A. Odmerek perampanela, dosežen ob koncu titracije, so vzdrževali 12 tednov (za skupnih 23 tednov izpostavljenosti) do zaključka osnovnega dela študije. Bolnike, ki so jih vključili v podaljševalno fazo, so zdravili dodatnih 29 tednov v skupnem trajanju izpostavljenosti 52 tednov.

Pri bolnikih z napadi parcialnega izvora (n = 148 bolnikov) so po 23 tednih zdravljenja s perampanelom mediana sprememba pogostnosti napadov na 28 dni, najmanj 50 % stopnja odziva in delež bolnikov brez napadov znašali -40,1 %, 46,6 % (n = 69/148) oziroma 11,5 % (n = 17/148), v tem vrstnem redu, upoštevajoč skupno število napadov parcialnega izvora. Učinki zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: n = 108 bolnikov, -69,4 %), 50 % stopnjo odziva (40.–52. teden: 62,0 %, n = 67/108) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: 13,0 %, n = 14/108) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom.

V podskupini bolnikov z napadi parcialnega izvora s sekundarno generaliziranimi napadi (n = 54 bolnikov) so ustrezne vrednosti znašale -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54) in 18,5 % (n = 10/54), v tem vrstnem redu, za sekundarno generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči. Učinki zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: n = 41 bolnikov, -73,8 %), 50 % stopnjo odziva (40.–52. teden: 80,5 %, n = 33/41) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: 24,4 %, n = 10/41) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom.

Pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči (n = 22 bolnikov, pri čemer je bilo 19 bolnikov starih od 7 do < 12 let, 3 bolniki pa so bili stari od 4 do < 7 let) so mediana sprememba pogostnosti napadov na 28 dni, najmanj 50 % stopnja odziva in delež bolnikov brez napadov znašali -69,2 %, 63,6 % (n = 14/22) oziroma 54,5 % (n = 12/22), v tem vrstnem redu. Učinki zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: n = 13 bolnikov, -100,0 %), 50 % stopnjo odziva (40.–52. teden: 61,5 %, n = 8/13) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: 38,5 %, n = 5/13) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom. Te rezultate je treba obravnavati previdno, saj je število bolnikov zelo majhno.

Podobne rezultate so dobili v podskupini bolnikov s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči zaradi idiopatske generalizirane epilepsije (IGE) (n = 19 bolnikov, pri čemer je bilo 17 bolnikov starih od 7 do < 12 let, 2 bolnika pa sta bila stara od 4 do < 7 let); ustrezne vrednosti so znašale -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) in 52,6 % (n = 10/19), v tem vrstnem redu. Učinki

zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: $n = 11$ bolnikov, $-100,0\%$), 50% stopnjo odziva (40.–52. teden: $54,5\%$, $n = 6/11$) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: $36,4\%$, $n = 4/11$) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom. Te rezultate je treba obravnavati previdno, saj je število bolnikov zelo majhno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko perampanela so preučili pri zdravih odraslih prostovoljcih (razpon starosti 18 do 79 let), odraslih, mladostnikih in pediatričnih bolnikih z napadi parcialnega izvora in primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, odraslih s Parkinsonovo boleznijo, odraslih z diabetično nevropatijo, odraslih z multiplo sklerozo in bolnikih z jetrno okvaro.

Absorpcija

Perampanel se hitro absorbira po peroralnem dajanju brez znakov znatne presnove prvega prehoda. Sočasno jemanje tablet perampanela z zelo mastnim obrokom ni vplivalo na največjo plazemsko izpostavljenost (C_{max}) ali celotno izpostavljenost (AUC_{0-inf}) perampanela. T_{max} je bil podaljšan za približno 1 uro v primerjavi s tistim na tešče.

Porazdelitev

Podatki iz študij *in vitro* nakazujejo, da se perampanel veže na beljakovine plazme v približno 95% .

Študije *in vitro* kažejo, da perampanel ni substrat ali pomemben zaviralec organskih anionskih transportnih polipeptidov (OATP) 1B1 in 1B3, organskih anionskih transporterjev (OAT) 1, 2, 3 in 4, organskih kationskih transporterjev (OCT) 1, 2 in 3 in efluksnih transporterjev P-glikoproteina in proteina dovzetnosti za raka dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein).

Biotransformacija

Perampanel se obširno presnavlja s primarno oksidacijo, ki ji sledi glukuronidacija. Na podlagi rezultatov kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli radioaktivno označeni perampanel, ki jih podpirajo študije *in vitro* z uporabo rekombinantnih humanih encimov CYP in humanih jetrnih mikrosomov.

Po dajanju radioaktivno označenega perampanela so v plazmi opazili le presnovke perampanela v sledovih.

Izločanje

Po dajanju odmerka radioaktivno označenega perampanela 8 zdravim bodisi odraslim ali starejšim prostovoljcem je bilo približno 30% rekuperirane radioaktivnosti najti v urinu in 70% v blatu. V urinu in blatu je bila rekuperirana radioaktivnost primarno sestavljena iz mešanice oksidativnih in konjugiranih presnovkov. V populacijski farmakokinetični analizi podatkov, združenih iz 19 študij 1. faze, je bil povprečni $t_{1/2}$ za perampanel 105 ur. Pri dajanju v kombinaciji z močnim induktorjem CYP3A, karbamazepinom, je bil povprečni $t_{1/2}$ 25 ur.

Linearnost/nelinearnost

S populacijsko farmakokinetično analizo združenih podatkov iz dvajsetih študij 1. faze pri zdravih udeležencih, ki so prejeli perampanel v enkratnem ali večkratnih odmerkih med 0,2 in 36 mg, iz ene študije 2. faze in petih študij 3. faze pri bolnikih z napadi parcialnega izvora, ki so prejeli perampanel v odmerkih med 2 in 16 mg/dan, ter iz dveh študij 3. faze pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli perampanel v odmerkih med 2 in 14 mg/dan, so ugotovili linearno razmerje med odmerkom in koncentracijami perampanela v plazmi.

Posebne populacije

Okvara jeter

Farmakokinetiko perampanela po enkratnem 1-mg odmerku so ocenili pri 12 bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A oz. B) in jo primerjali z 12 zdravimi prostovoljci z demografsko podobnostjo. Srednji navidezni očistek nevezanega perampanela pri bolnikih z blago okvaro je bil 188 ml/min v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bil 338 ml/min, medtem ko je bil pri bolnikih z zmerno okvaro 120 ml/min v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bil 392 ml/min. $t_{1/2}$ je bil daljši pri bolnikih z blago okvaro (306 ur v primerjavi s 125 ur) in zmerno okvaro (295 ur v primerjavi s 139 ur) v primerjavi s kontrolo skupino zdravih prostovoljcev.

Okvara ledvic

Farmakokinetike perampanela pri bolnikih z okvaro ledvic niso formalno ocenili. Perampanel se izloča skoraj izključno s presnovo, ki jih sledi hitra izločitev presnovkov; v plazmi so opazili le presnovke perampanela v sledovih. V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z napadi parcialnega izvora z očistki kreatinina od 39 do 160 ml/min, ki so prejeli perampanel do 12 mg/dan v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, očistek kreatinina ni vplival na očistek perampanela. V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli perampanel do 8 mg/dan v klinični študiji, kontrolirani s placebom, izhodiščni očistek kreatinina ni vplival na očistek perampanela.

Spol

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z napadi parcialnega izvora, ki so prejeli perampanel do 12 mg/dan, in bolnikov s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli perampanel do 8 mg/dan v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, je bil očistek kreatinina pri ženskah (0,54 l/h) 18 % nižji kot pri moških (0,66 l/h).

Starejši bolniki (stari 65 let in več)

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z napadi parcialnega izvora (razpon starosti od 12 do 74 let) in primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči (razpon starosti od 12 do 58 let), ki so prejeli perampanel do 8 mg/dan ali 12 mg/dan v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, niso opazili značilnega učinka starosti na očistek perampanela. Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

V populacijski farmakokinetični analizi združenih podatkov otrok, starih od 4 do 11 let, mladostnikov, starih ≥ 12 let, in odraslih se je očistek perampanela povečeval z večanjem telesne mase. Zato je pri otrocih, starih od 4 do 11 let in s telesno maso < 30 kg, potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Ocena medsebojnega delovanja zdravila in vitro

Inhibicija encima, ki vpliva na presnovo zdravila

V človeških jetrnih mikrosomih je imel perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) šibek zaviralni učinek na CYP2C8 in UGT1A9 med pomembnejšimi jetrnimi encimi CYP in UGT.

Indukcija encima, ki vpliva na presnovo zdravila

Ugotovili so, da je v primerjavi s pozitivnimi kontrolami (vključno s fenobarbitalom, rifampicinom) perampanel šibek induktor CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) in CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) med pomembnejšimi jetrnimi encimi CYP in UGT v gojenih človeških hepatocitih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v klinični študiji niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

V študiji plodnosti pri podganah so pri visokih odmerkih (30 mg/kg) pri samicah opazili podaljšane in neredne estrus cikle pri največjem tolerančnem odmerku, vendar te spremembe niso vplivale na sposobnost razmnoževanja in zgodnji razvoj zarodkov. Na sposobnost razmnoževanja pri samcih ni bilo vpliva.

Izločanje v materino mleko so izmerili pri podganah 10 dni po kotitvi. Najvišja raven je bila dosežena po eni uri in je bila 3,65-krat višja od ravni v plazmi.

V študiji predporodne in poporodne toksičnosti za razvoj pri podganah so opazili nenormalne pogoje kotitve in laktacije pri odmerkih, toksičnih za mater, in večje število mrtvorojenih mladičev. Vpliva na vedenjski in reprodukcijski razvoj mladičev ni bilo, vendar so nekateri parametri fizičnega razvoja pokazali rahlo upočasnitev, kar je verjetno posledica farmakoloških učinkov perampanela na OŽS. Prehajanje skozi placento je bilo relativno nizko; v plodu so odkrili 0,09 % danega odmerka ali manj.

Predklinični podatki kažejo, da perampanel ni genotoksičen in da nima kancerogenega potenciala. Dajanje največjih tolerančnih odmerkov podganam in opicam je povzročilo farmakološke klinične znake na OŽS in zmanjšano končno telesno maso. Ni bilo sprememb v klinični patologiji ali histopatologiji, ki bi jih bilo mogoče neposredno pripisati učinkom perampanela.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Fycompa 2 mg, 4 mg filmsko obložene tablete

Jedro

laktoza monohidrat
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
povidon K-29/32
magnezijev stearat (E470b)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg filmsko obložene tablete

Jedro

laktoza monohidrat
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
povidon K-29/32
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat (E470b)

Fycompa 2 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza 2910
smukec
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rumeni (E172)
železov oksid, rdeči (E172)

Fycompa 4 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza 2910

smukec

makrogol 8000

titanov dioksid (E171)

železov oksid, rdeči (E172)

Fycompa 6 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza 2910

smukec

makrogol 8000

titanov dioksid (E171)

železov oksid, rdeči (E172)

Fycompa 8 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza 2910

smukec

makrogol 8000

titanov dioksid (E171)

železov oksid, rdeči (E172)

železov oksid, črni (E172)

Fycompa 10 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza 2910

smukec

makrogol 8000

titanov dioksid (E171)

železov oksid, rumeni (E172)

indigotin (E132)

Fycompa 12 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza 2910

smukec

makrogol 8000

titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijevi pretisni omoti

Fycompa 2 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje po 7 samo za odmerjanje v prvem tednu, 28 in 98

Fycompa 4 mg filmsko obložene tablete

4 mg - pakiranje po 7, 28, 84 in 98

Fycompa 6 mg filmsko obložene tablete

6 mg – pakiranje po 7, 28, 84 in 98

Fycompa 8 mg filmsko obložene tablete

8 mg – pakiranje po 7, 28, 84 in 98

Fycompa 10 mg filmsko obložene tablete

10 mg – pakiranje po 7, 28, 84 in 98

Fycompa 12 mg filmsko obložene tablete

12 mg – pakiranje po 7, 28, 84 in 98

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Nemčija

e-mail: medinfo_de@eisai.net

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/776/001-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. julij 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 6. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 0,5 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter peroralne suspenzije vsebuje 0,5 mg perampanela.

Ena 340-mililitrska plastenka vsebuje 170 mg perampanela.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter peroralne suspenzije vsebuje 175 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

bela do belkasta suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fycompa (perampanel) je indicirano za adjuvantno zdravljenje:

- napadov parcialnega izvora (NPI) s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih, starih od 4 let naprej;
- primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči (PGTK) pri bolnikih, starih od 7 let naprej, z idiopatsko generalizirano epilepsijo (IGE).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zaradi optimiranja ravnovesja med učinkovitostjo in prenašanjem je treba zdravilo Fycompa titrirati glede na odziv posameznega bolnika.

Suspenzija perampanela se jemlje peroralno enkrat na dan ob uri, ko gre bolnik spat.

Lahko se jemlje s hrano ali brez nje, vendar po možnosti vedno v enakih okoliščinah. Pri prehodu med tabletami in suspenzijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Zdravnik naj predpiše najustreznejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na maso in odmerek.

Napadi parcialnega izvora

Perampanel v odmerkih 4 mg/dan do 12 mg/dan se je izkazal kot učinkovito zdravljenje napadov parcialnega izvora.

V naslednji preglednici je povzeto priporočeno odmerjanje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 4 let. Več podrobnosti je navedenih pod preglednico.

	Odrasli/mladostniki (stari 12 let in več)	Otroci (4–11 let); s telesno maso:		
		≥ 30 kg	od 20 do < 30 kg	< 20 kg
Priporočen začetni odmerek	2 mg/dan (4 ml/dan)	2 mg/dan (4 ml/dan)	1 mg/dan (2 ml/dan)	1 mg/dan (2 ml/dan)
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (2 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (2 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen vzdrževalni odmerek	4–8 mg/dan (8–16 ml/dan)	4–8 mg/dan (8–16 ml/dan)	4–6 mg/dan (8–12 ml/dan)	2–4 mg/dan (4–8 ml/dan)
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (2 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	0,5 mg/dan (1 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen največji odmerek	12 mg/dan (24 ml/dan)	12 mg/dan (24 ml/dan)	8 mg/dan (16 ml/dan)	6 mg/dan (12 ml/dan)

Odrasli in mladostniki, stari ≥ 12 let

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 2 mg/dan (4 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (4 ml) (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka 4 mg/dan (8 ml/dan) do 8 mg/dan (16 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan (16 ml/dan) se lahko odmerek zvečuje postopoma po 2 mg/dan (4 ml/dan) do 12 mg/dan (24 ml/dan). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (od 4 do 11 let) s telesno maso ≥ 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 2 mg/dan (4 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (4 ml/dan) (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan (8 ml/dan) do 8 mg/dan (16 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan (16 ml/dan) se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 2 mg/dan (4 ml/dan) do 12 mg/dan (24 ml/dan). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 4 do 11 let) s telesno maso od 20 kg do < 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan (2 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (2 ml/dan) (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan (8 ml/dan) do 6 mg/dan (12 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 6 mg/dan (12 ml/dan) se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 1 mg/dan (2 ml/dan) do 8 mg/dan (16 ml/dan). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 4 do 11 let) s telesno maso < 20 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan (2 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (2 ml/dan) (bodisi vsak teden

bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 2 mg/dan (4 ml/dan) do 4 mg/dan (8 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 4 mg/dan (8 ml/dan) se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 0,5 mg/dan (1 ml/dan) do 6 mg/dan (12 ml/dan). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Primarni generalizirani napadi s tonično-kloničnimi krči

Perampanel v odmerku do 8 mg/dan se je izkazal za učinkovitega pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči.

V naslednji preglednici je povzeto priporočeno odmerjanje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 7 let. Več podrobnosti je navedenih pod preglednico.

	Odrasli/mladostniki (stari 12 let in več)	Otroci (7–11 let); s telesno maso:		
		≥ 30 kg	od 20 do < 30 kg	< 20 kg
Priporočen začetni odmerek	2 mg/dan (4 ml/dan)	2 mg/dan (4 ml/dan)	1 mg/dan (2 ml/dan)	1 mg/dan (2 ml/dan)
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (2 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (2 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen vzdrževalni odmerek	Do 8 mg/dan (do 16 ml/dan)	4–8 mg/dan (8–16 ml/dan)	4–6 mg/dan (8–12 ml/dan)	2–4 mg/dan (4–8 ml/dan)
Titriranje (postopni koraki)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	2 mg/dan (4 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	1 mg/dan (2 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)	0,5 mg/dan (1 ml/dan) (v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden)
Priporočen največji odmerek	12 mg/dan (24 ml/dan)	12 mg/dan (24 ml/dan)	8 mg/dan (16 ml/dan)	6 mg/dan (12 ml/dan)

Odrasli in mladostniki, stari ≥ 12 let

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti pri odmerku 2 mg/dan (4 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (4 ml) (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, ki je do 8 mg/dan (16 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan (16 ml/dan) se lahko odmerek zvečuje do 12 mg/dan (24 ml/dan), ki je pri nekaterih bolnikih lahko učinkovit (glejte poglavje 4.4). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (od 7 do 11 let) s telesno maso ≥ 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 2 mg/dan (4 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 2 mg (4 ml) (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan (8 ml/dan) do 8 mg/dan (16 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 8 mg/dan (16 ml/dan) se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 2 mg/dan (4 ml/dan) do 12 mg/dan (24 ml/dan). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot

2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 7 do 11 let) s telesno maso od 20 kg do < 30 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan (2 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (2 ml) (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 4 mg/dan (8 ml/dan) do 6 mg/dan (12 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 6 mg/dan se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 1 mg/dan (2 ml/dan) do 8 mg/dan (16 ml/dan). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Otroci (stari od 7 do 11 let) s telesno maso < 20 kg

Zdravljenje z zdravilom Fycompa je treba začeti z odmerkom 1 mg/dan (2 ml/dan). Odmerek se lahko zvečuje na podlagi kliničnega odziva in prenašanja postopoma po 1 mg (2 ml) (bodisi vsak teden bodisi vsaka 2 tedna ob upoštevanju razpolovnega časa, kot je opisano spodaj) do vzdrževalnega odmerka, od 2 mg/dan (4 ml/dan) do 4 mg/dan (8 ml/dan). Glede na individualni klinični odziv in prenašanje pri odmerku 4 mg/dan (8 ml/dan) se lahko odmerek zvečuje postopoma v korakih po 0,5 mg/dan (1 ml/dan) do 6 mg/dan (12 ml/dan). Bolnike, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki ne skrajšajo razpolovnega časa perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 2 tedna. Bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki skrajšajo razpolovni čas perampanela (glejte poglavje 4.5), titriramo v intervalih, ki niso krajši kot 1 teden.

Odtegnitev

Priporoča se postopno zmanjševanje za zmanjšanje možnosti povratnih epileptičnih napadov. Vendar pa je mogoče zaradi dolgega razpolovnega časa, ki mu sledi počasen upad koncentracij v plazmi, z uporabo perampanela po potrebi prenehati naglo.

Izpuščeni odmerki

En izpuščen odmerek: ker ima perampanel dolg razpolovni čas, naj bolnik počaka in vzame naslednji odmerek kot načrtovano.

Če bolnik izpusti več kot 1 odmerek v neprekinjenem obdobju, krajšem kot 5 razpolovnih časov (3 tedne za bolnike, ki ne jemljejo antiepileptičnih zdravil (AEZ), ki inducirajo presnovo perampanela, 1 teden za bolnike, ki jemljejo AEZ, ki inducirajo presnovo perampanela (glejte poglavje 4.5)), je treba razmisliti o ponovnem začetku zdravljenja z ravnijo zadnjega odmerka.

Če je bolnik prekinil uporabo perampanela za neprekinjeno obdobje, daljše kot 5 razpolovnih časov, se priporoča upoštevanje uporabe zgoraj navedenega začetnega odmerka.

Starejši bolniki (stari 65 let in več)

V klinične študije z zdravilom Fycompa za epilepsijo ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starih 65 let in več, da bi lahko ugotovili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Analiza podatkov o varnosti pri 905 starejših bolnikih, zdravljenih s perampanelom (v dvojno slepih študijah, opravljenih za indikacijo, ki ni epilepsija), ni razkrila nobenih od starosti odvisnih razlik pri varnostnem profilu. Rezultati v kombinaciji z razliko izpostavljenosti perampanelu, nepovezani s starostjo, kažejo, da odmerka pri starejših bolnikih ni treba prilagajati. Perampanel je treba pri starejših uporabljati previdno in upoštevati možne interakcije zdravila pri bolnikih, ki prejemajo več zdravil (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerka. Uporaba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali pri bolnikih na hemodializi se ne priporoča.

Okvara jeter

Povečevanje odmerkov pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter mora temeljiti na kliničnem odzivu in prenašanju. Za bolnike z blago ali zmerno okvaro jeter se lahko odmerjanje začne pri 2 mg (4 ml). Odmerek za bolnika je treba vsaka 2 tedna povečati za 2 mg (4 ml) glede na prenašanje in učinkovitost.

Odmerek perampanela naj pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ne preseže 8 mg.

Uporaba zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost perampanela za indikacijo NPI pri otrocih, starih do 4 leta, in za indikacijo PGTK pri otrocih, starih do 7 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Fycompa je namenjeno za peroralno uporabo.

Priprava: vtisljiv nastavek za plastenko (PIBA), ki je priložen kartonski škatli z zdravilom, pred uporabo čvrsto vstavite v vrat plastenke, kjer naj ostane, dokler boste plastenko uporabljali. Brizgo za peroralno dajanje vstavite v PIBA, zasukajte plastenko na glavo in izvlecite odmerek v brizgo. Zaporko po vsaki uporabi spet namestite. Zaporka se pravilno prilega, ko je PIBA nameščen.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptiki, so pri številnih indikacijah poročali o samomorilnih mislih. Meta-analiza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj antiepileptičnih zdravil je pokazala tudi majhno povečanje tveganja za samomorilne misli in vedenje. Mehanizem tveganja ni znan in podatki, ki so na voljo, ne izključujejo povečanega tveganja za perampanel.

Zato je treba bolnike (otroke, mladostnike in odrasle) opazovati za znake samomorilnih misli in vedenja in razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnike (in negovalce bolnikov) je treba opozoriti, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli ali vedenja.

Hude kožne neželene reakcije (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V povezavi z zdravljenjem z perampanelom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ter s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), ki so lahko življenjsko nevarne ali s smrtnim izidom (pogostnost neznana, glejte poglavje 4.8).

V času predpisovanja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij ter jih skrbno spremljati glede njihovega pojava.

Simptomi DRESS med drugim običajno obsegajo zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, povezan z vpletenostjo drugih organskih sistemov, limfadenopatijo, nenormalne rezultate preiskav jetrnih funkcij in eozinofilijo. Pomembno je opozoriti, da so lahko prisotni zgodnji znaki preobčutljivosti, kot je zvišana telesna temperatura ali limfadenopatija, čeprav izpuščaj ni očiten.

Simptomi SJS običajno, vendar ne izključno vključujejo odstopanje kože (epidermalno nekrozo/mehurje) < 10 %, eritematozno kožo (zlivajoče se spremembe), hitro napredovanje, boleče atipične spremembe, podobne tarči, in/ali močno razširjene purpurne makule oz. velika (zlivajoča se) rdečina, mehurjaste spremembe ali razjede več kot 2 različnih sluznic.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo te reakcije, je treba dajanje perampanela nemudoma prekiniti in razmisliti o drugaćnem zdravljenju (kot je primerno).

Če je pri bolniku, ki je jemal perampanel, prišlo do resne reakcije, kot je na primer sindrom SJS ali DRESS, se pri njem zdravljenja s perampanelom ne sme nikoli več ponovno začeti.

Absence in mioklonični napadi

Absence in mioklonični napadi predstavljajo običajni vrsti generaliziranih napadov, ki se pogosto pojavljata pri bolnikih z IGE. Za druga AEZ je znano, da lahko sprožijo ali poslabšajo tovrstne napade. Bolnike z miokloničnimi napadi in napadi z absencami je treba med zdravljenjem z zdravilom Fycompa spremljati.

Bolezni živčnega sistema

Perampanel lahko povzroči omotico in zaspanost, zato lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.7).

Hormonski kontraceptivi

Pri odmerkih 12 mg/dan lahko zdravilo Fycompa zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo progestagen; v tem primeru se pri uporabi zdravila Fycompa priporočajo dodatne oblike nehormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Padci

Kaže, da je tveganje za padce večja, zlasti pri starejših; osnovni razlog ni jasen.

Agresija, psihotična motnja

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s perampanelom, so poročali o agresiji, sovražnem in nenormalnem vedenju. V kliničnih preskušanjih so za bolnike, zdravljeni s perampanelom, pogosteje poročali o agresiji, jezi, razdražljivosti in psihotični motnji pri večjih odmerkih. Večina poročanih primerov je bila blaga ali zmerna in so izzveneli spontano ali s prilagoditvijo odmerka. Vendar pa so pri nekaterih bolnikih opazili razmišljanja o poškodovanju drugih, fizičnemu napadu ali grozečemu vedenju (< 1 % v kliničnih preskušanjih s perampanelom). Pri bolnikih so poročali o morilnih vzgibih. Bolnikom in negovalcem je treba svetovati, da takoj obvestijo zdravstvenega delavca, če se pojavijo velike spremembe v razpoloženju ali vedenjskih vzorcih. Če se pojavijo taki simptomi, je treba odmerek perampanela zmanjšati in razmisliti o ukinitvi, če so simptomi resni (glejte poglavje 4.2).

Možnost zlorabe

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo v anamnezi odvisnost od drog; te bolnike je treba spremljati glede simptomov zlorabe perampanela.

Sočasna uporaba antiepileptičnih zdravil, ki spodbujajo encim CYP3A

Stopnje odzivnosti po dodajanju perampanela pri fiksnih odmerkih so bile nižje, če so bolniki sočasno prejeli antiepileptična zdravila, ki spodbujajo encim CYP3A (karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin) v primerjavi s stopnjo odziva pri bolnikih, ki so sočasno prejeli antiepileptična zdravila, ki ne spodbujajo encimov. Odziv bolnikov je treba spremljati, ko preidejo iz sočasne uporabe antiepileptičnih zdravil, ki ne spodbujajo encima, na zdravila, ki spodbujajo encim, in obratno. Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja posameznika je mogoče odmerek povečevati ali zmanjševati za 2 mg (glejte poglavje 4.2).

Druga sočasna zdravila, ki spodbujajo ali zavirajo citokrom P450 (ne antiepileptična)

Bolnike je treba pri dodajanju ali odstranjevanju spodbujevalcev ali zaviralcev citokroma P450 skrbno spremljati za prenašanje in klinični odziv, saj se lahko ravni perampanela v plazmi zmanjšajo ali povečajo; odmerek perampanela bo morda treba ustrezno prilagoditi.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so perampanel jemali skupaj z drugimi zdravili za epilepsijo, so bili opisani primeri hepatotoksičnosti (največkrat povišanje vrednosti jetrnih encimov). Če pride do povišanih vrednosti jetrnih encimov, je treba razmisliti o spremljanju jetrne funkcije.

Pomožne snovi

Fruktozna intoleranca

Zdravilo Fycompa vsebuje sorbitol (E420), en ml zdravila Fycompa vsebuje 175 mg sorbitola.

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti tega zdravila.

Pri kombiniranju peroralne suspenzije zdravila Fycompa z drugimi antiepileptičnimi zdravili, ki vsebujejo sorbitol, je potrebna previdnost, ker skupen vnos več kot 1 grama sorbitola lahko vpliva na absorpcijo nekaterih zdravil.

Benzojska kislina (E210) in natrijev benzoat (E211)

Zdravilo Fycompa vsebuje benzojsko kislino (E210) in natrijev benzoat (E211), en ml zdravila Fycompa vsebuje < 0,005 mg benzojske kisline in 1,1 mg natrijevega benzoate.

Benzojska kislina in benzoati lahko izpodrinejo bilirubin z albumina. Povečanje bilirubinemije, ki je posledica sprostitev bilirubina z albumina, lahko poveča neonatalno zlatenico, ki se lahko razvije v bilirubinsko encefalopatijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Fycompa ni močan induktor ali zaviralec citokroma P450 ali encimov UGT (glejte poglavje 5.2).

Hormonski kontraceptivi

Pri zdravih prostovoljkah se je pri 21-dnevnem jemanju zdravila Fycompa 12 mg (ne pa tudi pri 4 ali 8 mg/dan) sočasno s kombiniranim peroralnim kontraceptivom pokazalo zmanjšanje izpostavljenosti levonorgestrelu (povprečni vrednosti C_{max} in AUC sta se zmanjšali za 40 %). Zdravilo Fycompa 12 mg ni vplivalo na AUC etinilestradiola, medtem ko se je C_{max} zmanjšal za 18 %. Zato je treba pri ženskah, ki potrebujejo zdravilo Fycompa 12 mg/dan, pomisliti na možnost zmanjšane učinkovitosti hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo progesteragen, in uporabiti dodatne zanesljive metode preprečevanja nosečnosti (maternični vložek (IUD), kondom) (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje zdravila Fycompa in drugih antiepileptičnih zdravil:

Možne interakcije med zdravilom Fycompa in drugimi antiepileptičnimi zdravili (AEZ) so ocenili v kliničnih študijah. S populacijsko farmakokinetično analizo treh združenih študij 3. faze pri mladostnikih in odraslih bolnikih z napadi parcialnega izvora so ovrednotili učinek zdravila Fycompa (do 12 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko drugih AEZ. Z drugo populacijsko farmakokinetično analizo združenih podatkov iz dvajsetih študij 1. faze pri zdravih udeležencih, ki so prejeli zdravilo Fycompa v odmerkih do 36 mg, in iz ene študije 2. faze ter šestih študij 3. faze pri pediatričnih bolnikih, mladostnikih in odraslih bolnikih z napadi parcialnega izvora ali primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli zdravilo Fycompa v odmerkih do 16 mg enkrat na

dan, so ovrednotili učinek sočasne uporabe AEZ na očistek perampanela. Učinki teh interakcij na povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja so povzeti v naslednji preglednici.

Sočasna uporaba AEZ	Vpliv AEZ na koncentracijo zdravila Fycompa	Vpliv zdravila Fycompa na koncentracijo AEZ
karbamazepin	3-kratno zmanjšanje	< 10 % zmanjšanje
Klobazam	ni vpliva	< 10 % zmanjšanje
klonazepam	ni vpliva	ni vpliva
Lamotrigin	ni vpliva	< 10 % zmanjšanje
levetiracetam	ni vpliva	ni vpliva
okskarbazepin	2-kratno zmanjšanje	35-odstotno povečanje ¹⁾
fenobarbital	20-odstotno zmanjšanje	ni vpliva
Fenitoin	2-kratno zmanjšanje	ni vpliva
Topiramata	20-odstotno zmanjšanje	ni vpliva
valprojska kislina	ni vpliva	< 10 % zmanjšanje
Zonisamid	ni vpliva	ni vpliva

1) Aktivnega presnovka monohidroksikarbazepina niso ocenili.

Na podlagi rezultatov populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z napadi parcialnega izvora in bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči se je skupni očistek zdravila Fycompa povečal pri sočasnem dajanju s karbamazepinom (3-krat) in fenitoinom ali okskarbazepinom (2-krat), ki so znani induktorji presnove encimov (glejte poglavje 5.2). Ta učinek je treba upoštevati in nadzorovati, kadar za zdravljenja bolnika ta antiepileptična zdravila dodamo ali odvajamo. Klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramata, zonisamid, klobazam, lamotrigin in valprojska kislina niso na klinično pomemben način vplivali na očistek zdravila Fycompa.

V farmakokinetični analizi populacije bolnikov z napadi parcialnega izvora zdravilo Fycompa ni vplivalo na očistek klonazepama, levetiracetama, fenobarbitala, fenitoina, topiramata, zonisamida, karbamazepina, klobazama, lamotrigina in valprojske kisline na klinično pomemben način pri najvišjem ocenjenem odmerku perampanela (12 mg/dan).

Perampanel je zmanjšal očistek okskarbazepina za 26 %. Encim citostolna reduktaza hitro presnovi okskarbazepin v aktivni presnovek, monohidroksikarbazepin. Učinek perampanela na koncentracije monohidroksikarbazepina ni znan.

Odmerjanje perampanela je neodvisno od drugih AEZ.

Učinek perampanela na substrate CYP3A

Pri zdravih prostovoljcih je zdravilo Fycompa (6 mg enkrat na dan za 20 dni) zmanjšalo AUC midazolama za 13 %. Večje zmanjšanje izpostavljenosti midazolamu (ali drugih občutljivih substratih CYP3A) pri višjih odmerkih zdravila Fycompa ni mogoče izključiti.

Učinek induktorjev citokroma P450 na farmakokinetiko perampanela

Pričakuje se, da bodo močni induktorji citokroma P450, kot sta rifampicin in šentjanževka, zmanjšala koncentracije perampanela in možnost višjih plazemskih koncentracij reaktivnih presnovkov v njihovi prisotnosti ni bila izključena. Pokazalo se je, da felbamata znižuje koncentracije nekaterih zdravil in da lahko zmanjša tudi koncentracije perampanela.

Učinek zaviralcev citokroma P450 na farmakokinetiko perampanela

Pri zdravih prostovoljcih je zaviralec CYP3A4 ketokonazol (400 mg enkrat na dan za 10 dni) povečal AUC perampanela za 20 % in podaljšal razpolovni čas perampanela za 15 % (67,8 ure v primerjavi z 58,4 ure). Če se perampanel kombinira z zaviralcem CYP3A z daljšim razpolovnim časom kot ketokonazol, ali če se zaviralec daje daljše obdobje zdravljenja, ni mogoče izključiti večjega vpliva na farmakokinetiko.

Levodopa

Pri zdravih prostovoljcih zdravilo Fycompa (4 mg enkrat na dan za 19 dni) ni imelo učinka na C_{max} ali AUC levodope.

Alkohol

V študiji farmakodinamičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih so ugotovili, da so učinki perampanela na aktivnosti, za katere sta potrebni zbranost in budnost, denimo sposobnost vožnje bili aditivni ali supra-aditivni učinkom samega alkohola. Večkratno odmerjanje perampanela 12 mg/dan je povečalo ravni jeze, zmedenosti in depresije, kot je bilo ocenjeno s 5-točkovno lestvico po vprašalniku Profil stanja razpoloženja (POMS – Profile of Mood) (glejte poglavje 5.1). Te učinke je mogoče videti tudi pri uporabi zdravila Fycompa v kombinaciji z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema (OŽS).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

V populacijski farmakokinetični analizi mladostnikov, starih ≥ 12 let, in otrok, starih od 4 do 11 let ni bilo opaznih razlik v primerjavi s populacijo odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravila Fycompa ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če je nujno potrebno. Zdravilo Fycompa lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo progesteragen. Zato se priporoča uporaba dodatne nehormonske oblike kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Podatki o uporabi perampanela pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih, vendar so embriotoksičnost opazili pri podganah pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3). Zdravila Fycompa ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Študije pri podganah v laktaciji so pokazale izločanje perampanela in/ali njegovih presnovkov v materino mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se perampanel izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivijo zdravljenja z zdravilom Fycompa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študiji plodnosti pri podganah so pri visokih odmerkih (30 mg/kg) pri samicah opazili podaljšane in neredne estrusne cikle, vendar te spremembe niso vplivale na sposobnost razmnoževanja in zgodnji razvoj zarodkov. Učinkov na sposobnost razmnoževanja pri samcih ni bilo (glejte poglavje 5.3). Učinkov perampanela na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh niso ugotavljali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fycompa ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Perampanel lahko povzroči omotico in zaspanost, zato lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba odsvetovati vožnjo avtomobila, upravljanje z zahtevnimi stroji

in opravljanje drugih dejavnosti, ki so lahko nevarne, dokler ni znano, ali perampanel vpliva na njihovo sposobnost opravljanja teh nalog (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V vseh kontroliranih in nekontroliranih preskušanjih pri bolnikih z napadi parcialnega izvora je 1.639 bolnikov prejelo perampanel; 1.147 med njimi je bilo zdravljenih 6 mesecev in 703 dlje kot 12 mesecev.

V kontrolirani in nekontrolirani študiji pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči je perampanel prejelo 114 bolnikov, od katerih je bilo 68 bolnikov zdravljenih 6 mesecev, 36 bolnikov pa več kot 12 mesecev.

Neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve jemanja:

V kontroliranih kliničnih preskušanjih 3. faze pri bolnikih z napadi parcialnega izvora je bila stopnja prekinitve kot posledica neželenega učinka 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) oz. 13,7 % (35/255) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s perampanelom s priporočenimi odmerki 4 mg, 8 mg oz. 12 mg/dan in 1,4 % (6/442) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s placebom. Neželena učinka, ki sta najpogostejše (≥ 1 % v celotni skupini, ki je prejela perampanel, in več kot pri placebu) povzročila prekinitve, sta bila omotica in zaspanost.

V kontroliranem kliničnem preizkušanju 3. faze pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči je bila stopnja prekinitve jemanja zaradi neželenega učinka 4,9 % (4/81) pri bolnikih, randomiziranih v skupino za prejemanje 8 mg perampanela, ter 1,2 % (1/82) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s placebom. Neželeni učinek, ki je najpogostejše povzročil prekinitve jemanja (≥ 2 % v skupini, ki je prejela perampanel, in pogostejši kot v skupini s placebom), je bila omotica.

Neželeni učinki, ugotovljeni po začetku trženja zdravila

V povezavi z zdravljenjem z perampanelom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki v obliki preglednice

V spodnji preglednici so neželeni učinki naštetih po organskih sistemih in pogostnosti. Ugotovljeni so bili po pregledu celotne zbirke podatkov o varnosti kliničnih študij z zdravilom Fycompa. Neželeni učinki so razvrščeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Za vsako pogostnost so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit zvečan apetit		
Psihiatrične motnje		agresija jeza tesnoba stanje zmedenosti	samomorilne misli poskus samomora halucinacije psihotična motnja	

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	omotica zaspanost	ataksija disartrija motnje ravnotežja razdražljivost		
Očesne bolezni		dvojni vid zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica		
Bolezni prebavil		navzea		
Bolezni kože in podkožja				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)* Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v hrbtu		
Splošne težave		motnje hoje utrujenost		
Preiskave		povečanje telesne mase		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padec		

* Glejte poglavje 4.4

Pediatrična populacija

Na podlagi podatkovne zbirke kliničnih preskušanj s 196 mladostniki, ki so bili izpostavljeni perampanelu v dvojno slepih študijah zaradi napadov s parcialnim izvorom in primarnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov, je bil celotni varnostni profil pri mladostnikih podoben kot pri odraslih, razen agresivnosti, ki so jo pogosteje ugotavljali pri mladostnikih kot pri odraslih.

Na podlagi podatkovne zbirke kliničnih preskušanj s 180 pediatričnimi bolniki, ki so bili izpostavljeni perampanelu v multicentrični odprti študiji, je bil celokupni varnostni profil pri otrocih podoben profilu, ugotovljenemu pri mladostnikih in odraslih, razen zaspanosti, razdražljivosti, agresije in vznemirjenosti, ki so jih pogosteje ugotavljali v pediatrični študiji kot v študijah pri mladostnikih in odraslih.

Razpoložljivi podatki pri otrocih niso nakazali nobenih klinično pomembnih učinkov perampanela na raste in razvojne parametre, vključno s telesno maso, višino, delovanjem ščitnice, koncentracijo insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1), kognitivnimi funkcijami (ocenjenimi po Aldenkampovem in Bakerjevem razporedu nevrofiziološkega ocenjevanja [ABNAS]), vedenjem (ocenjenim po kontrolnem seznamu za otrokovo vedenje [CBCL]) in ročnimi spretnostmi (ocenjenimi po preizkusu s ploščo Lafayette z zarezi in zatiči [LGPT]). Kljub temu dolgoročni učinki [po več kot 1 letu] na učenje, inteligenco, rast, endokrine funkcije in puberteto pri otrocih še vedno niso znani.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja so bili primeri namernega in nenamernega prevelikega odmerjanja pri pediatričnih bolnikih z odmerki perampanela do 36 mg in pri odraslih bolnikih z odmerki do 300 mg. Opaženi neželeni učinki vključujejo spremenjeno duševno stanje, vznemirjenost, agresivno vedenje, komo in zmanjšano stopnjo zavesti. Bolniki so okrevali brez posledic.

Za učinke perampanela ni specifičnega antidota.

Potrebna je splošna podporna nega bolnika, vključno z nadziranjem življenjskih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ob upoštevanju dolgega razpolovnega časa se lahko učinki, ki jih povzroči perampanel, podaljšajo. Zaradi nizkega ledvičnega očistka ni verjetno, da bi posebni ukrepi, denimo prisilna diureza, dializa ali hemoperfuzija pomagali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX22

Mehanizem delovanja

Perampanel je prvi predstavnik novega razreda zdravil in je selektiven, nekompetitiven antagonist ionotropnih receptorjev glutamat α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionske kisline (AMPA) na postsinaptičnih nevronih. Glutamat je primarni ekscitatoren nevrottransmitor v osrednjem živčnem sistemu, ki je vpleten v številnih nevroloških motnjah, ki jih povzroči prevelika nevrnska ekscitacija. Prevladuje mnenje, da je aktiviranje receptorjev AMPA z glutatom odgovorno za večino hitrih ekscitatornih sinaptičnih prenosov v možganih. V študijah *in vitro* perampanel ni tekmoval z AMPA za vezavo na receptorje AMPA, je pa vezavo perampanela izpodrinil nekompetitivni antagonist receptorja AMPA, kar nakazuje na to, da je perampanel nekompetitiven antagonist receptorja AMPA. *In vitro* je perampanel zavrl povečanje intracelularnega kalcija, ki ga sproži AMPA (vendar ga ne sproži NMDA). *In vivo* je perampanel značilno podaljšal latentnost za epileptične napade v modelu napada, ki ga sproži AMPA.

Natančen mehanizem, s katerim perampanel izvaja svoj antiepileptični učinek pri ljudeh, bo treba še dokončno razjasniti.

Farmakodinamični učinki

Farmakokinetično-farmakodinamično (učinkovitostno) analizo so izvedli na podlagi združenih podatkov 3 preskušanj učinkovitosti pri napadih s parcialnim izvorom. Poleg tega je bila v enem preskušanju učinkovitosti pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči izvedena farmakokinetično-farmakodinamična (učinkovitostna) analiza. Pri obeh analizah je izpostavljenost perampanelu sovpadala z zmanjšanjem pogostnosti epileptičnih napadov.

Psihomotorična sposobnost

Enkratni in večkratni odmerki 8 mg in 12 mg so okvarili psihomotorično sposobnost pri zdravih prostovoljcih na način, odvisen od odmerka. Učinki perampanela na zahtevne naloge, denimo

sposobnost vožnje, so bili aditivni ali supra-aditivni na učinke alkohola. Psihomotorične sposobnosti so se obnovile v roku 2 tednov po prenehanju odmerjanja perampanela.

Kognitivne funkcije

V študiji pri zdravih prostovoljcih za ocenitev vpliva perampanela na budnost in spomin s standardnim nizom ocenitev po enkratnem in večkratnem odmerjanju perampanela do 12 mg/dan niso opazili vpliva perampanela.

V študiji, kontrolirani s placebom, ki so jo opravili na adolescentnih bolnikih, pri perampanelu niso ugotovili signifikantnih sprememb kognitivnih funkcij v primerjavi s placebom, izmerjenih z rezultati globalnih kognitivnih funkcij sistema kognitivnih raziskav zdravil (CDR) (Cognitive Drug Research (CDR) System Global Cognition Score) po 52 tednih zdravljenja s perampanelom (glejte poglavje 5.1 Pediatrična populacija).

V odprti nekontrolirani študiji, izvedeni pri pediatričnih bolnikih, po adjuvantnem zdravljenju s perampanelom niso z merjenjem po točkovniku ABNAS opazili nobenih klinično pomembnih sprememb kognitivnih funkcij glede na izhodišče (glejte poglavje 5.1 Pediatrična populacija).

Zbranost in razpoloženje

Raven zbranosti (prebujenosti) se je pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali odmerke perampanela od 4 do 12 mg/dan, zniževala v odvisnosti od odmerka. Slabšanje razpoloženja po odmerjanju samo 12 mg/dan; spremembe v razpoloženju so bile majhne in so odražale splošno slabšanje zbranosti. Večkratno odmerjanje perampanela 12 mg/dan je okrepilo tudi učinke alkohola na zbranost in budnost ter povečalo ravni jeze, zmedenosti in depresije po oceni s 5-točkovno lestvico po vprašalniku POMS.

Elektrofiziologija srca

Pri dajanju dnevni odmerki do 12 mg/dan perampanel ni podaljšal intervala QTc in ni imel od odmerka odvisnega ali klinično pomembnega učinka na trajanje QRS.

Klinična učinkovitost in varnost

Napadi s parcialnim izvorom

Učinkovitost perampanela pri napadih s parcialnim izvorom so ugotavljali v treh 19-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih preskušanjih z adjuvantnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih in mladostnikih. Bolniki so doživeli napade s parcialnim izvorom s sekundarno generalizacijo ali brez nje in niso bili pod ustreznim nadzorom s sočasno uporabo enega do treh AEZ. V 6-tedenskem obdobju od izhodišča je bil pogoj več kot pet napadov brez obdobja, v katerem dlje kot 25 dni ni bilo napadov. V teh treh preskušanjih je epilepsija pri bolnikih povprečno trajala približno 21,06 let. Med 85,3 % in 89,1 % bolnikov je sočasno jemalo dve do tri AEZ s sočasno stimulacijo vagalnega živca ali brez nje.

V dveh študijah (študiji 304 in 305) so primerjali odmerke perampanela 8 in 12 mg/dan s placebom in v tretji študiji (študija 306) so primerjali odmerke perampanela 2, 4 in 8 mg/dan s placebom. V vseh treh preskušanjih so bili bolniki randomizirani in titrirani do randomiziranega odmerka po 6-tedenski izhodiščni fazi, v kateri se je ugotavljala pogostnost napadov pred randomizacijo. V fazi titriranja se je zdravljenje v vseh treh preskušanjih začelo z odmerkom 2 mg/dan, nato pa se je odmerek vsak teden povečal za 2 mg/dan do ciljnega odmerka. Bolniki, ki so doživeli neželene učinke, ki jih niso mogli prenašati, so lahko ohranili enak odmerek ali se je odmerek znižal na odmerek, ki so ga prenašali. V vseh treh preskušanjih je fazi titriranja sledila faza vzdrževanja, ki je trajala 13 tednov, v kateri so bolniki prejeli stabilni odmerek perampanela.

Združene 50-odstotne stopnje odziva so bile za placebo 19 %, za 4 mg 29 %, za 8 mg 35 % in za 12 mg 35 %. Pri zdravljenju s perampanelom so opazili značilno bolj učinkovit učinek na zmanjšanje pogostnosti napadov (izhodišče do faze zdravljenja) v 28 dneh pri odmerkih 4 mg/dan (študija 306), 8 mg/dan (študije 304, 305 in 306) in 12 mg/dan (študiji 304 in 305) v primerjavi z zdravljenjem s placebom. 50-odstotna stopnja odziva pri skupini 4 mg je bila 23,0 %, pri 8 mg je bila 31,5 % in pri 12 mg je bila 30,0 % v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki spodbujajo encime, in 33,3 %,

46,5 % ali 50,0 %, ko je bil perampanel uporabljen v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki ne spodbujajo encimov. Te študije so pokazale, da je uporaba perampanela enkrat na dan pri odmerkih 4 mg do 12 mg v tej populaciji značilno bolj učinkovita kot placebo.

Podatki iz s placebom kontroliranih študij so pri uporabi perampanela enkrat na dan v odmerku 4 mg pokazali izboljšanje nadzora napadov, ta korist pa se s povečanjem odmerka na 8 mg/dan še izboljša. Pri odmerku 12 mg v primerjavi z odmerkom 8 mg pri splošni populaciji niso opazili dodatnih koristi glede učinkovitosti. Koristi pri odmerku 12 mg so opazili pri nekaterih bolnikih, ki so odmerek 8 mg prenašali, klinični odziv na ta odmerek pa ni zadoščal. Že v drugem tednu uporabe, ko so bolniki dosegli dnevni odmerek 4 mg, je bilo doseženo klinično pomembno zmanjšanje pogostnosti napadov v primerjavi s placebom.

1,7 % do 5,8 % bolnikov, ki so v kliničnih študijah prejeli perampanel, je bilo v 3-mesečnem vzdrževalnem obdobju brez napadov, v primerjavi z 0 % do 1,0 % odstotka bolnikov, ki so prejeli placebo.

Odprta podaljšana študija

Sedemindeset odstotkov bolnikov, ki so končali randomizirano preskušanje pri bolnikih z napadi parcialnega izvora, je bilo vključenih v podaljšek odprte študije ($n = 1.186$). Bolniki iz randomiziranih preskušanj so prešli na perampanel v 16-tedenskem obdobju, ki mu je sledilo dolgo vzdrževalno obdobje (≥ 1 leto). Srednji povprečen dnevni odmerek je bil 10,05 mg.

Primarni generalizirani napadi s tonično-kloničnimi krči

Perampanel kot adjuvantno zdravljenje pri bolnikih starosti 12 let in več z idiopatsko generalizirano epilepsijo, ki so imeli primarne generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči, so proučili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (študija 332). Primerni bolniki, ki so prejeli stabilen odmerek 1 do 3 zdravil AEZ in so imeli vsaj 3 primarne generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči v 8-tedenskem izhodiščnem obdobju, so bili randomizirani v skupino s perampanelom ali placebom. Populacija je zajemala 164 bolnikov ($n = 82$ za perampanel in $n = 82$ za placebo). Bolniki so bili v obdobju štirih tednov titrirani do ciljnega odmerka 8 mg/dan oziroma do najvišjega tolerančnega odmerka in nato še dodatnih 13 tednov zdravljeni z zadnjo ravniyo odmerka, doseženo ob zaključku obdobja titracije. Celotno obdobje zdravljenja je bilo 17 tednov. Preučevano zdravljenje so bolniki prejeli enkrat na dan.

50 % stopnja odziva pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči v obdobju vzdrževanja je bila značilno višja v skupini s perampanelom (58,0 %) kot v skupini s placebom (35,8 %), $P = 0,0059$. 50 % stopnja odziva je bila 22,2 % v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki spodbujajo encime, ter 69,4 % pri dajanju perampanela v kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki ne spodbujajo encimov. Število bolnikov, ki so jemali perampanel in antiepileptična zdravila, ki ne spodbujajo encimov, je bilo majhno ($n = 9$). Mediana odstotna sprememba pogostnosti primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči na 28 dni v obdobjih titriranja in vzdrževanja (kombinirano) v primerjavi z obdobjem pred randomizacijo je bila večja pri perampanelu (-76,5 %) kot pri placebu (-38,4 %), $P < 0,0001$. Med 3-mesečnim obdobjem vzdrževanja je bilo 30,9 % (25/81) bolnikov na perampanelu v kliničnih študijah brez primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči, v primerjavi z 12,3 % (10/81) tistih, ki so prejeli placebo.

Druge podvrste idiopatskih generaliziranih napadov

Učinkovitosti in varnosti perampanela pri bolnikih z miokloničnimi napadi niso dokazali. Podatki, ki so na voljo, ne zadostujejo za sprejemanje kakršnihkoli zaključkov.

Učinkovitosti perampanela pri zdravljenju napadov z absencami niso dokazali.

V študiji 332 pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so imeli sočasno tudi mioklonične napade, so bili napadi odpravljeni pri 16,7 % (4/24) bolnikov, ki so prejeli perampanel, v primerjavi s 13,0 % (3/23) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih s sočasnimi napadi z absencami (odsotnostni napadi) so bili napadi odpravljeni pri 22,2 % (6/27) bolnikov, ki so prejeli perampanel, v primerjavi z 12,1 % (4/33) bolnikov, ki so prejeli placebo. Vsi napadi so bili odpravljeni pri 23,5 % (19/81) bolnikov, ki so prejeli perampanel, v primerjavi s 4,9 % (4/81) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Odprta podaljšana faza

Od 140 bolnikov, ki so zaključili študijo 332, je 114 bolnikov (81,4 %) vstopilo v podaljšano fazo. Bolniki iz randomiziranega preskušanja so prešli na perampanel v obdobju 6 tednov, čemur je sledilo dolgo vzdrževalno obdobje (≥ 1 leto). V fazi podaljšanja je 73,7 % (84/114) bolnikov imelo modalni dnevni odmerek perampanela med 4 in 8 mg/dan, 16,7 % (19/114) bolnikov pa je imelo modalni dnevni odmerek med 8 in 12 mg/dan. Zmanjšanje pogostnosti primarnih generaliziranih napadov s tonično-kloničnimi krči za vsaj 50 % so opazili pri 65,9 % (29/44) bolnikov po 1 letu zdravljenja v fazi podaljšanja (v primerjavi z njihovo izhodiščno pogostnostjo napadov pred zdravljenjem s perampanelom). Ti podatki so bili konsistentni s tistimi o odstotni spremembi pogostnosti napadov in so pokazali, da je bila 50 % stopnja odziva pri primarnih generaliziranih napadih s tonično-kloničnimi krči na splošno stabilna ves čas od približno 26. tedna do konca 2. leta. Podobne rezultate so opazili tudi pri ovrednotenju vseh napadov in njihove odsotnosti v primerjavi z miokloničnimi napadi.

Prehod na monoterapijo

V retrospektivni študiji klinične prakse je 51 bolnikov z epilepsijo, ki so prejeli perampanel kot adjuvantno zdravilo, prešlo na monoterapijo s perampanelom. Večina teh bolnikov je imela anamnezo parcialnih napadov. Od teh je 14 bolnikov (27 %) v naslednjih mesecih prešlo nazaj na adjuvantno zdravilo. Štiriinšestdeset (34) bolnikov so spremljali vsaj 6 mesecev dolgo, od njih je 24 bolnikov (71 %) ostalo na monoterapiji s perampanelom vsaj 6 mesecev. Deset (10) bolnikov so spremljali vsaj 18 mesecev in od njih so 3 bolniki (30 %) ostali na monoterapiji s perampanelom vsaj 18 mesecev.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Fycompa za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri epilepsiji, odporni na zdravljenje (epileptični sindromi, odvisni od lokacije in starosti) (za podatke o uporabi pri mladostnikih in otrocih glejte poglavje 4.2).

Tri osrednje dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije 3. faze so vključevale 143 mladostnikov, starih med 12 in 18 let. Rezultati pri teh mladostnikih so bili podobni kot pri odrasli populaciji.

Študija 332 je zajela 22 mladostnikov starosti od 12 do 18 let. Rezultati pri teh mladostnikih so bili podobni kot pri odrasli populaciji.

Izvedli so 19-tedensko randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo s fazo odprtega podaljšanja (študija 235), da bi ocenili kratkoročne učinke na kognitivne funkcije zdravila Fycompa (ciljni razpon odmerkov 8 do 12 mg enkrat na dan) kot adjuvantnega zdravljenja na 133 (zdravilo Fycompa $n=85$, placebo $n=48$) adolescentnih bolnikov, starih od 12 do manj kot 18 let, z nezadostno kontroliranimi napadi parcialnega izvora. Kognitivne funkcije so ocenjevali z rezultati vrednosti t globalnih kognitivnih funkcij sistema kognitivnih raziskav zdravil (CDR), ki je sestavljen rezultat, izpeljan iz 5 domen, s katerimi se testirali sposobnost pozornosti, stalnost pozornosti, kvaliteto epizodičnega sekundarnega spomina, kvaliteto delovnega spomina in hitrost spomina. Povprečna sprememba (SD) od izhodišča do konca dvojno slepega zdravljenja (19 tednov) vrednosti t v globalnih kognitivnih funkcijah sistema CDR je bila 1,1 (7,14) v skupini s placebom in (minus) $-1,0$ (8,86) v skupini s perampanelom, z razliko med tretiranima skupinama v povprečju najmanjših kvadratov (95 % IZ) = (minus) $-2,2$ ($-5,2$, $0,8$). Med tretiranima skupinama ni bilo statistično značilne razlike ($p = 0,145$). Rezultata vrednosti t globalnih kognitivnih funkcij sistema CDR za placebo in perampanel sta bila v izhodišču 41,2 (10,7) oziroma 40,8 (13,0). Pri bolnikih s perampanelom v odprtem podaljšanju ($n = 112$) je bila povprečna sprememba (SD) od izhodišča do konca odprtega zdravljenja (52 tednov) vrednosti t v globalnih kognitivnih funkcijah sistema CDR (minus) $-1,0$ (9,91). To ni bilo statistično značilno ($p = 0,96$). Po do 52 tednih zdravljenja s perampanelom ($n = 114$) niso ugotovili nikakršnega vpliva na rast kosti. Po 104 tednih zdravljenja niso opazili nikakršnih učinkov telesno maso, telesno višino in spolni razvoj ($n = 114$).

Izvedena je bila odprta, nekontrolirana študija (študija 311) za oceno razmerja med izpostavljenostjo in učinkovitostjo perampanela za adjuvantno zdravljenje pri 180 pediatričnih bolnikih (starih od 4 do

11 let), ki so imeli nezadostno kontrolirane napade parcialnega izvora ali primarne generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči. Bolnike so v obdobju 11 tednov titrirali do ciljnega odmerka 8 mg/dan ali največjega tolerančnega odmerka (ni smel preseči 12 mg/dan), če bolniki niso sočasno prejeli antiepileptičnih zdravil, ki spodbujajo CYP3A (karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin in fenitoin), oziroma do 12 mg/dan ali največjega tolerančnega odmerka (ni smel preseči 16 mg/dan), če so bolniki sočasno prejeli antiepileptično zdravilo, ki spodbuja CYP3A. Odmerek perampanela, dosežen ob koncu titracije, so vzdrževali 12 tednov (za skupnih 23 tednov izpostavljenosti) do zaključka osnovnega dela študije. Bolnike, ki so jih vključili v podaljševalno fazo, so zdravili dodatnih 29 tednov v skupnem trajanju izpostavljenosti 52 tednov.

Pri bolnikih z napadi parcialnega izvora (n = 148 bolnikov) so po 23 tednih zdravljenja s perampanelom mediana sprememba pogostnosti napadov na 28 dni, najmanj 50 % stopnja odziva in delež bolnikov brez napadov znašali -40,1 %, 46,6 % (n = 69/148) oziroma 11,5 % (n = 17/148), v tem vrstnem redu, upoštevajoč skupno število napadov parcialnega izvora. Učinki zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: n = 108 bolnikov, -69,4 %), 50 % stopnjo odziva (40.–52. teden: 62,0 %, n = 67/108) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: 13,0 %, n = 14/108) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom.

V podskupini bolnikov z napadi parcialnega izvora s sekundarno generaliziranimi napadi so ustrezne vrednosti znašale -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54) in 18,5 % (n = 10/54), v tem vrstnem redu, za sekundarno generalizirane napade s tonično-kloničnimi krči. Učinki zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: n = 41 bolnikov, -73,8 %), 50 % stopnjo odziva (40.–52. teden: 80,5 %, n = 33/41) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: 24,4 %, n = 10/41) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom.

Pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči (n = 22 bolnikov, pri čemer je bilo 19 bolnikov starih od 7 do < 12 let, 3 bolniki pa so bili stari od 4 do < 7 let) so mediana sprememba pogostnosti napadov na 28 dni, najmanj 50 % stopnja odziva in delež bolnikov brez napadov znašali -69,2 %, 63,6 % (n = 14/22) oziroma 54,5 % (n = 12/22), v tem vrstnem redu. Učinki zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: n = 13 bolnikov, -100,0 %), 50 % stopnjo odziva (40.–52. teden: 61,5 %, n = 8/13) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: 38,5 %, n = 5/13) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom. Te rezultate je treba obravnavati previdno, saj je število bolnikov zelo majhno.

Podobne rezultate so dobili v podskupini bolnikov s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči zaradi idiopatske generalizirane epilepsije (IGE) (n = 19 bolnikov, pri čemer je bilo 17 bolnikov starih od 7 do < 12 let, 2 bolnika pa sta bila stara od 4 do < 7 let); ustrezne vrednosti so znašale -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) in 52,6 % (n = 10/19), v tem vrstnem redu. Učinki zdravljenja na mediano zmanjšanje pogostnosti napadov (40.–52. teden: n = 11 bolnikov, -100,0 %), 50 % stopnjo odziva (40.–52. teden: 54,5 %, n = 6/11) in delež bolnikov brez napadov (40.–52. teden: 36,4 %, n = 4/11) so se ohranili v 52 tednih zdravljenja s perampanelom. Te rezultate je treba obravnavati previdno, saj je število bolnikov zelo majhno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko perampanela so preučili pri zdravih odraslih prostovoljcih (razpon starosti 18 do 79 let), odraslih, mladostnikih in pediatričnih bolnikih z napadi parcialnega izvora in primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, odraslih s Parkinsonovo boleznijo, odraslih z diabetično nevropatijo, odraslih z multiplo sklerozo in bolnikih z jetrno okvaro.

Absorpcija

Perampanel se hitro absorbira po peroralnem dajanju brez znakov znatne presnove prvega prehoda.

Peroralna suspenzija perampanela je bioekvivalentna enakemu odmerku perampanela v miligramih v obliki tablet na tešče. Ko so dali enkratno 12-miligramski odmerek obeh oblik zdravila z zelo mastnim obrokom, je peroralna suspenzija perampanela dosegla enakovredno AUC_{0-inf} in približno 23 % nižjo

C_{max} in dveurno podaljšanje časa do največje izpostavljenosti (t_{max}) v primerjavi z zdravilom v obliki tablet. Vendar pa je populacijska farmakokinetična analiza pokazala, da sta bili v razmerah simuliranega stanja ravnovesja C_{max} in $AUC_{(0-24h)}$ peroralne suspenzije perampanela biološko enakovredni zdravilu v obliki tablet tako na tešče kot po zaužitju hrane.

Kadar so perampanel dali z zelo mastnim obrokom, sta bili C_{max} in AUC_{0-inf} enkratnega 12-miligramskega odmerka perampanela v obliki peroralne suspenzije približno 22 % oziroma 13 % manjši kot na tešče.

Porazdelitev

Podatki iz študij *in vitro* nakazujejo, da se perampanel veže na beljakovine plazme v približno 95 %.

Študije *in vitro* kažejo, da perampanel ni substrat ali pomemben zaviralec organskih anionskih transportnih polipeptidov (OATP) 1B1 in 1B3, organskih anionskih transporterjev (OAT) 1, 2, 3 in 4, organskih kationskih transporterjev (OCT) 1, 2 in 3 in efluksnih transporterjev P-glikoproteina in proteina dovzetnosti za raka dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein).

Biotransformacija

Perampanel se obširno presnavlja s primarno oksidacijo, ki ji sledi glukuronidacija. Na podlagi rezultatov kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli radioaktivno označeni perampanel, ki jih podpirajo študije *in vitro* z uporabo rekombinantnih humanih encimov CYP in humanih jetrnih mikrosomov.

Po dajanju radioaktivno označenega perampanela so v plazmi opazili le presnovke perampanela v sledovih.

Izločanje

Po dajanju odmerka radioaktivno označenega perampanela 8 zdravim bodisi odraslim ali starejšim prostovoljcem je bilo približno 30 % rekuperirane radioaktivnosti najti v urinu in 70 % v blatu. V urinu in blatu je bila rekuperirana radioaktivnost primarno sestavljena iz mešanice oksidativnih in konjugiranih presnovkov. V populacijski farmakokinetični analizi podatkov, združenih iz 19 študij 1. faze, je bil povprečni $t_{1/2}$ za perampanel 105 ur. Pri dajanju v kombinaciji z močnim induktorjem CYP3A, karbamazepinom, je bil povprečni $t_{1/2}$ 25 ur.

Linearnost/nelinearnost

S populacijsko farmakokinetično analizo združenih podatkov iz dvajsetih študij 1. faze pri zdravih udeležencih, ki so prejeli perampanel v enkratnem ali večkratnih odmerkih med 0,2 in 36 mg, iz ene študije 2. faze in petih študij 3. faze pri bolnikih z napadi parcialnega izvora, ki so prejeli perampanel v odmerkih med 2 in 16 mg/dan, ter iz dveh študij 3. faze pri bolnikih s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli perampanel v odmerkih med 2 in 14 mg/dan so ugotovili linearno razmerje med odmerkom in koncentracijami perampanela v plazmi.

Posebne populacije

Okvara jeter

Farmakokinetiko perampanela po enkratnem 1-mg odmerku so ocenili pri 12 bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A oz. B) in jo primerjali z 12 zdravimi prostovoljci z demografsko podobnostjo. Srednji navidezni očistek nevezanega perampanela pri bolnikih z blago okvaro je bil 188 ml/min v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bil 338 ml/min, medtem ko je bil pri bolnikih z zmerno okvaro 120 ml/min v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bil 392 ml/min. $t_{1/2}$ je bil daljši pri bolnikih z blago okvaro (306 ur v primerjavi s 125 ur) in zmerno okvaro (295 ur v primerjavi s 139 ur) v primerjavi s kontrolo skupino zdravih prostovoljcev.

Okvara ledvic

Farmakokinetike perampanela pri bolnikih z okvaro ledvic niso formalno ocenili. Perampanel se izloča skoraj izključno s presnovo, ki jih sledi hitra izločitev presnovkov; v plazmi so opazili le presnovke perampanela v sledovih. V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z napadi parcialnega izvora z očistki kreatinina od 39 do 160 ml/min, ki so prejeli perampanel do 12 mg/dan v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, očistek kreatinina ni vplival na očistek perampanela. V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli perampanel do 8 mg/dan v klinični študiji, kontrolirani s placebom, izhodiščni očistek kreatinina ni vplival na očistek perampanela.

Spol

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z napadi parcialnega izvora, ki so prejeli perampanel do 12 mg/dan, in bolnikov s primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči, ki so prejeli perampanel do 8 mg/dan v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, je bil očistek kreatinina pri ženskah (0,54 l/h) 18 % nižji kot pri moških (0,66 l/h).

Starejši bolniki (stari 65 let in več)

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov z napadi parcialnega izvora (razpon starosti od 12 do 74 let) in primarnimi generaliziranimi napadi s tonično-kloničnimi krči (razpon starosti od 12 do 58 let), ki so prejeli perampanel do 8 mg/dan ali 12 mg/dan v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, niso opazili značilnega učinka starosti na očistek perampanela. Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

V populacijski farmakokinetični analizi združenih podatkov otrok, starih od 4 do 11 let, mladostnikov, starih ≥ 12 let, in odraslih se je očistek perampanela povečeval z večanjem telesne mase. Zato je pri otrocih, starih od 4 do 11 let in s telesno maso < 30 kg, potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Ocena medsebojnega delovanja zdravila in vitro

Inhibicija encima, ki vpliva na presnovo zdravila

V človeških jetrnih mikrosomih je imel perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) šibek zaviralni učinek na CYP2C8 in UGT1A9 med pomembnejšimi jetrnimi encimi CYP in UGT.

Indukcija encima, ki vpliva na presnovo zdravila

Ugotovili so, da je v primerjavi s pozitivnimi kontrolami (vključno s fenobarbitalom, rifampicinom) perampanel šibek induktor CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) in CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) med pomembnejšimi jetrnimi encimi CYP in UGT v gojenih človeških hepatocitih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v klinični študiji niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

V študiji plodnosti pri podganah so pri visokih odmerkih (30 mg/kg) pri samicah opazili podaljšane in neredne estrus cikle pri največjem tolerančnem odmerku, vendar te spremembe niso vplivale na sposobnost razmnoževanja in zgodnji razvoj zarodkov. Na sposobnost razmnoževanja pri samcih ni bilo vpliva.

Izločanje v materino mleko so izmerili pri podganah 10 dni po kotitvi. Najvišja raven je bila dosežena po eni uri in je bila 3,65-krat višja od ravni v plazmi.

V študiji predporodne in poporodne toksičnosti za razvoj pri podganah so opazili nenormalne pogoje kotitve in laktacije pri odmerkih, toksičnih za mater, in večje število mrtvorojenih mladičev. Vpliva na

vedenjski in reprodukcijski razvoj mladičev ni bilo, vendar so nekateri parametri fizičnega razvoja pokazali rahlo upočasnitev, kar je verjetno posledica farmakoloških učinkov perampanela na OŽS. Prehajanje skozi placento je bilo relativno nizko; v plodu so odkrili 0,09 % danega odmerka ali manj.

Predklinični podatki kažejo, da perampanel ni genotoksičen in da nima kancerogenega potenciala. Dajanje največjih tolerančnih odmerkov podganam in opicam je povzročilo farmakološke klinične znake na OŽS in zmanjšano končno telesno maso. Ni bilo sprememb v klinični patologiji ali histopatologiji, ki bi jih bilo mogoče neposredno pripisati učinkom perampanela.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420) tekoči (kristalizirajoči)

mikrokristalna celuloza (E460)

natrijev karmelozat (E466)

poloksamer 188

30-odstotna simetikonska emulzija, ki vsebuje prečiščeno vodo, silikonsko olje, polisorbat 65, metilcelulozo, koloidni silicijev dioksid, makrogol stearat, sorbinsko kislino, benzojsko kislino (E210) in žveplovo kislino

brezvodna citronska kislina (E330)

natrijev benzoat (E211)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po prvem odprtju: 90 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilen tereftalata (PET) z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko; ena plastenka vsebuje 340 ml suspenzije v zunanji kartonski škatli.

Ena kartonska škatla vsebuje eno plastenko, dve 20-mililitrski merilni brizgi za peroralno dajanje in vtisljiv nastavek za plastenko (press-in bottle adapter - PIBA) iz LDPE. Oznake na brizgi za peroralno dajanje naraščajo po 0,5 mililitra.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/776/024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. julij 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 6. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla s 7, 28 in 98 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 2 mg filmsko obložene tablete
perampanel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2 mg perampanela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo: glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fycompa 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot (pretisni omot iz PVC/aluminija)

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 2 mg tablete
perampanel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatle s 7, 28, 84 in 98 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 4 mg filmsko obložene tablete
perampanel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 4 mg perampanela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo: glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fycompa 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot (pretisni omot iz PVC/aluminija)

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 4 mg tablete
perampanel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatle s 7, 28, 84 in 98 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 6 mg filmsko obložene tablete
perampanel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 6 mg perampanela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo: glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fycompa 6 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot (pretisni omot iz PVC/aluminija)

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 6 mg tablete
perampanel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatle s 7, 28, 84 in 98 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 8 mg filmsko obložene tablete
perampanel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 8 mg perampanela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo: glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fycompa 8 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot (pretisni omot iz PVC/aluminija)

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 8 mg tablete
perampanel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatle s 7, 28, 84 in 98 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 10 mg filmsko obložene tablete
perampanel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg perampanela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo: glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fycompa 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot (pretisni omot iz PVC/aluminija)

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 10 mg tablete
perampanel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatle s 7, 28, 84 in 98 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 12 mg filmsko obložene tablete
perampanel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12 mg perampanela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo: glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fycompa 12 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot (pretisni omot iz PVC/aluminija)

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 12 mg tablete
perampanel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

1. IME ZDRAVILA

Fycompa 0,5 mg/ml peroralna suspenzija
perampanel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 0,5 mg perampanela.
Ena plastenka (340 ml) vsebuje 170 mg perampanela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420), benzojsko kislino (E210) in natrijev benzoat (E211): glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija 340 ml
1 plastenka
2 brizgi za peroralno dajanje
1 vtisljiv nastavek (PIBA)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pred uporabo vsaj 5 sekund stresajte.

peroralna uporaba

Datum odprtja:

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju: uporabite v 90 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/776/024

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Fycompa 0,5 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg in 12 mg filmsko obložene tablete perampanel

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Fycompa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fycompa
3. Kako jemati zdravilo Fycompa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fycompa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Fycompa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Fycompa vsebuje učinkovino, imenovano perampanel. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antiepileptiki. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, stanja, pri katerem se ponavljajo napadi (epileptični napadi). Dal vam ga je vaš zdravnik, da bi se zmanjšalo število napadov, ki jih imate.

Zdravilo Fycompa se v povezavi z drugimi zdravili za epilepsijo uporablja za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije:

Pri odraslih, mladostnikih (starih 12 let in več) in otrocih (starih od 4 do 11 let):

- Uporablja se za zdravljenje napadov, ki prizadenejo del vaših možganov (imenovanih „parcialni napadi“).
- Tem delnim napadom lahko sledi napad, ki prizadene cele možgane (imenovan „sekundarna generalizacija“).

Pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več) in otrocih (starih od 7 do 11 let):

- Uporablja se tudi za zdravljenje nekaterih napadov, ki že od začetka prizadenejo cele možgane (imenovanih „generalizirani napadi“) in povzročajo krče ali epizode strmenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fycompa

NE JEMLJITE zdravila Fycompa:

- če se je po uporabi perampanela pri vas kadar koli pojavil hud kožni izpuščaj ali lupljenje kože, mehurji na koži in/ali rane v ustih,
- če ste alergični na perampanel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Fycompa se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, če imate težave z jetri ali zmerne do hude težave z ledvicami.

Zdravila Fycompa ne smete jemati, če imate resne težave z jetri ali zmerne do resne težave z ledvicami.

Preden boste vzeli to zdravilo, morate zdravniku povedati, če imate v anamnezi alkoholizem ali odvisnost od drugih snovi.

Pri nekaterih bolnikih, ki so zdravilo Fycompa jemali skupaj z drugimi zdravili za epilepsijo, so ugotovili povišane vrednosti jetrnih encimov.

- Zaradi zdravila Fycompa ste omotični ali zaspani, zlasti na začetku zdravljenja.
- Zaradi zdravila Fycompa se lahko poveča možnost padca, zlasti, če ste starejša oseba; vzrok za to je lahko vaša bolezen.
- Zaradi zdravila Fycompa lahko postanete agresivni, jezni ali nasilni. Povzroči lahko tudi neobičajne in izjemne spremembe vedenja ali razpoloženja, nenormalno razmišljanje in/ali izgubo stika z resničnostjo.

Če vi ali vaši družinski člani in/ali prijatelji opazite katerega koli od teh neželenih učinkov, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Majhno število oseb, ki se je zdravilo z antiepileptiki, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če se pri vas kadar koli pojavijo take misli, da takoj posvetujte z zdravnikom.

Pri uporabi perampanela so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) ter s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS).

- DRESS se običajno, čeprav ne izključno, pojavlja z gripi podobnimi simptomi in izpuščajem z visoko telesno temperaturo, zvišanimi ravnmi jetrnih encimov, ki jih opazimo pri krvnih preiskavah, ter povečanjem števila vrste belih krvnih celic (eozinofilija) in povečanimi bezgavkami.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) se lahko sprva kaže v obliki rdečkastih sprememb, podobnih tarči, ali okroglih lis, pogosto z mehurji v sredini, razširjeni po trupu. Pojavijo se lahko tudi razjede v ustih, grlu in nosu ter na spolovilih in očeh (rdeče in otečene oči). Še pred temi resnimi kožnimi izpuščaji imajo bolniki pogosto povišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome. Izpuščaji lahko napredujejo do razširjenega luščenja kože in življenjsko nevarnih zapletov ali povzročijo smrt.

Če se po uporabi zdravila Fycompa pojavi kar koli od zgoraj navedenega (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci

Uporabe zdravila Fycompa se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 4 leta. Varnost in učinkovitost za parcialne napade pri otrocih, mlajših od 4 let, in generalizirane napade pri otrocih, mlajših od 7 let, še nista znani.

Druga zdravila in zdravilo Fycompa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih kupili brez recepta, in zeliščna zdravila. Jemanje zdravila Fycompa z nekaterimi drugimi zdravili lahko povzroči neželene učinke ali vpliva na način njihovega delovanja. Pred začetkom ali prenehanjem uporabe drugih zdravil se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Druga antiepileptična zdravila, kot so karbamazepin, okskarbazepin in fenitoin, ki se uporabljajo za zdravljenje krčev, lahko vplivajo na zdravilo Fycompa. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ta zdravila, ker bo morda treba odmerek prilagoditi.
- Tudi felbamat (zdravilo za zdravljenje epilepsije) lahko vpliva na zdravilo Fycompa. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ali ste pred kratkim jemali to zdravilo, ker bo morda treba odmerek prilagoditi.
- Zdravilo Fycompa lahko vpliva na midazolam (zdravilo, ki se uporablja za zaustavljanje dolgotrajnih, akutnih (nenadnih) epileptičnih napadov s krči, za pomirjanje in nespečnost). Povejte zdravniku, če jemljete midazolam, ker vam bo moral mogoče prilagoditi odmerek.
- Nekatera zdravila, kot so rifampicin (zdravilo za zdravljenje bakterijske okužbe), šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zdravilo za zdravljenje blage anksioznosti) in ketokonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb) lahko vplivajo na delovanje zdravila Fycompa. Povejte svojemu

zdravniku, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ta zdravila, ker bo morda treba odmerek prilagoditi.

- Hormonski kontraceptivi (vključno s peroralnimi kontraceptivi, vsadki, injekcijami in obliži). Povejte svojemu zdravniku, če jemljete hormonske kontraceptive. Zdravilo Fycompa lahko povzroči manjšo učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov, npr. levonorgestrela. Pri jemanju zdravila Fycompa uporabljajte druge oblike varne in učinkovite kontracepcije (npr. kondom ali maternični vložek). S tem nadaljujte še en mesec po prenehanju zdravljenja. Posvetujte se z zdravnikom, katera kontracepcija je za vas najprimernejša.

Zdravilo Fycompa skupaj z alkoholom

Preden uživate alkohol, se posvetujte z zdravnikom. Pri uživanju alkohola skupaj z zdravili proti epilepsiji, vključno z zdravilom Fycompa, bodite previdni.

- Uživanje alkohola med jemanjem zdravila Fycompa lahko zmanjša vašo zbranost in vpliva na sposobnost vožnje, uporabe orodja in upravljanja strojev.
- Zaradi uživanja alkohola med jemanjem zdravila Fycompa se lahko občutki jeze, zmedenosti ali žalosti poslabšajo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Preden prenehate z zdravljenjem, se posvetujte z zdravnikom.

- Uporaba zdravila Fycompa med nosečnostjo ni priporočljiva.
- Med zdravljenjem z zdravilom Fycompa morate uporabljati zanesljiv način kontracepcije, da ne zanosite. S tem nadaljujte še en mesec po prenehanju zdravljenja. Svojemu zdravniku povejte, če jemljete hormonske kontraceptive. Zdravilo Fycompa lahko povzroči manjšo učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov, kot je levonorgestrel. Pri jemanju zdravila Fycompa uporabljajte druge oblike varne in učinkovite kontracepcije (npr. kondom ali maternični vložek). S tem nadaljujte še en mesec po prenehanju zdravljenja. Posvetujte se z zdravnikom, katera kontracepcija je za vas najprimernejša.

Ni znano, ali sestavine zdravila Fycompa prehajajo v materino mleko.

Zdravnik bo ocenil razmerje tveganja in koristi za vašega otroka, če jemljete zdravilo Fycompa med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Dokler ne veste, kako zdravilo Fycompa vpliva na vas, ne upravljajte vozil in strojev.

Z zdravnikom se morate posvetovati o učinkih vaše epilepsije na vožnjo in upravljanje s stroji.

- Zaradi zdravila Fycompa ste lahko omotični ali zaspani, zlasti na začetku zdravljenja. Če opazite te učinke, ne vozite avta in ne uporabljajte orodja ali strojev.
- Uživanje alkohola med zdravljenjem z zdravilom Fycompa lahko te učinke še poslabša.

Zdravilo Fycompa vsebuje laktozo

Zdravilo Fycompa vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Fycompa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila je treba vzeti

Zdravljenje parcialnih napadov in generaliziranih napadov pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več):

Običajni začetni odmerek je 2 mg enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 2 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg in 12 mg, odvisno od vašega odziva.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 8 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

V naslednji preglednici so povzeti priporočeni odmerki za zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih, starih od 4 do 11 let, in generaliziranih napadov pri otrocih, starih od 7 do 11 let. Več podrobnosti je navedenih pod preglednico.

	Otroci s telesno maso:		
	Več kot 30 kg	Od 20 kg do manj kot 30 kg	Manj kot 20 kg
Priporočen začetni odmerek	2 mg/dan	1 mg/dan	1 mg/dan
Priporočen vzdrževalni odmerek	4–8 mg/dan	4–6 mg/dan	2–4 mg/dan
Priporočen največji odmerek	12 mg/dan	8 mg/dan	6 mg/dan

Zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih (starih od 4 do 11 let) s telesno maso 30 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 2 mg enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 2 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg in 8 mg, odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 12 mg/dan.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih (starih od 4 do 11 let) s telesno maso med 20 kg in manj kot 30 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg in 6 mg, odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 8 mg/dan.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih (starih od 4 do 11 let) s telesno maso manj kot 20 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 2 mg in 4 mg, odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 6 mg/dan.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.

- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje generaliziranih napadov pri otrocih (starih od 7 do 11 let) s telesno maso 30 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 2 mg enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 2 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg in 8 mg, odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 12 mg/dan.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje generaliziranih napadov pri otrocih (starih od 7 do 11 let) s telesno maso med 20 kg in manj kot 30 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg in 6 mg, odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 8 mg/dan.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje generaliziranih napadov pri otrocih (starih od 7 do 11 let) s telesno maso manj kot 20 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 2 mg in 4 mg, odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 6 mg/dan.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Kako jemati zdravilo Fycompa

Tableto vzemite celo s kozarcem vode. Zdravilo Fycompa lahko vzamete s hrano ali brez nje. Tablete ne žvečite, drobite ali delite. Tablet ni mogoče natančno deliti, saj nimajo razdelilne zareze.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Fycompa, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Fycompa, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Pojavijo se lahko zmedenost, vznemirjenost, agresivno vedenje in zmanjšana stopnja zavesti.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Fycompa

- Če ste pozabili vzeti tableto, počakajte do naslednjega odmerka, nato pa nadaljujte kot običajno.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če ste izpustili manj kot 7 dni zdravljenja z zdravilom Fycompa, nadaljujte z jemanjem tablete vsak dan, kot vam je prvotno naročil vaš zdravnik.
- Če ste izpustili več kot 7 dni zdravljenja z zdravilom Fycompa, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Fycompa

Zdravilo Fycompa jemljite tako dolgo, kot vam priporoča vaš zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila, če vam tako ne svetuje vaš zdravnik. Vaš zdravnik lahko vaš odmerek postopoma zmanjšuje, da prepreči ponovni pojav ali poslabšanje napadov (epileptičnih napadov).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Majhno število oseb, ki se zdravilo z antiepileptiki, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če se pri vas kadar koli pojavijo take misli, da takoj posvetuje z zdravnikom.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek omotičnosti
- občutek zaspanosti (dremavost ali zaspanost)

Pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov):

- povečan ali zmanjšan apetit, pridobivanje telesne mase
- agresivno, jezo, razdražljivo, tesnobno ali zmedeno razpoloženje
- težave pri hoji ali druge težave z ravnotežjem (ataksija, motnje hoje, motnje ravnotežja)
- upočasnen govor (disartrija)
- zamegljen ali dvojni vid (diplopija)
- občutek vrtoglavice (vertigo)
- občutek slabosti (navzea)
- bolečina v hrbtu
- občutek izčrpanosti (utrujenost)
- padec

Občasni (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 1000 bolnikov):

- misli o samopoškodovanju ali samomoru (samomorilne misli), poskus samomora
- halucinacije (pojav, pri katerem vidite, slišite ali čutite nekaj, česar ni)
- nenormalno razmišljanje in/ali izguba stika z resničnostjo (psihotična motnja)

Neznana pogostnost (pogostnosti tega neželenega učinka iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki je znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti za zdravilo: razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje vrednosti jetrnih encimov, nepravilnosti v krvi (eozinofilija), povečane bezgavke in vpletenost drugih telesnih organov.
- Stevens-Johnsonov sindrom, SJS. Ti resni kožni izpuščaji se lahko pojavijo v obliki rdečkastih peg, podobnih tarči, ali okroglih lis, pogosto z mehurji v sredini, razširjenih po trupu, ter luščenja kože, razjed v ustih, grlu in nosu ter na spolovilih in očeh, še prej pa imajo lahko bolniki povišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome.

Ne uporabljajte perampanela, če se pri vas pojavijo simptomi, in se posvetujte z zdravnikom ali nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Fycompa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Fycompa

Učinkovina je perampanel. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg ali 12 mg perampanela.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete (2 mg in 4 mg tablete):

laktoza monohidrat, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, povidon, magnezijev stearat (E470b)

Jedro tablete (6 mg, 8 mg, 10 mg in 12 mg tablete):

laktoza monohidrat, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, povidon, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg in 12 mg tablete):

hipromeloza 2910, smukec, makrogol 8000, titanov dioksid (E171), barvila*

*Barvila so:

2 mg tableta: železov oksid, rumeni (E172), železov oksid, rdeči (E172)

4 mg tableta: železov oksid, rdeči (E172)

6 mg tableta: železov oksid, rdeči (E172)

8 mg tableta: železov oksid, rdeči (E172), železov oksid, črni (E172)

10 mg tableta: železov oksid, rumeni (E172), indigotin (E132)

12 mg tableta: indigotin (E132)

Izgled zdravila Fycompa in vsebina pakiranja

Vse jakosti zdravila Fycompa so okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete.

2 mg tableta: oranžna, z vtisom E275 na eni strani in "2" na drugi strani

4 mg tableta: rdeča, z vtisom E277 na eni strani in "4" na drugi strani

6 mg tableta: rožnata, z vtisom E294 na eni strani in "6" na drugi strani

8 mg tableta: vijolična, z vtisom E295 na eni strani in "8" na drugi strani

10 mg tableta: zelena, z vtisom E296 na eni strani in "10" na drugi strani

12 mg tableta: modra, z vtisom E297 na eni strani in "12" na drugi strani

Zdravilo Fycompa je na voljo v pakiranjih po:

2 mg tableta – pakiranje s 7, 28 in 98 tabletami

4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg in 12 mg tableta – pakiranje s 7, 28, 84 in 98 tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Nemčija

e-mail: medinfo_de@eisai.net

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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)

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Fycompa 0,5 mg/ml peroralna suspenzija perampanel

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Fycompa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fycompa
3. Kako uporabljati zdravilo Fycompa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fycompa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Fycompa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Fycompa vsebuje učinkovino, imenovano perampanel. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antiepileptiki. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, stanja, pri katerem se ponavljajo napadi (epileptični napadi). Dal vam ga je vaš zdravnik, da bi se zmanjšalo število napadov, ki jih imate.

Zdravilo Fycompa se v povezavi z drugimi zdravili za epilepsijo uporablja za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije:

Pri odraslih, mladostnikih (starih 12 let in več) in otrocih (starih od 4 do 11 let):

- Uporablja se za zdravljenje napadov, ki prizadenejo del vaših možganov (imenovanih „parcialni napadi“).
- Tem delnim napadom lahko sledi napad, ki prizadene cele možgane (imenovan „sekundarna generalizacija“).

Pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več) in otrocih (starih od 7 do 11 let):

- Uporablja se tudi za zdravljenje nekaterih napadov, ki že od začetka prizadenejo cele možgane (imenovanih „generalizirani napadi“) in povzročajo krče ali epizode strmenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fycompa

NE JEMLJITE zdravila Fycompa:

- če se je po uporabi perampanela pri vas kadar koli pojavil hud kožni izpuščaj ali lupljenje kože, mehurji na koži in/ali rane v ustih,
- če ste alergični na perampanel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Fycompa se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, če imate težave z jetri ali zmerne do hude težave z ledvicami.

Zdravila Fycompa ne smete jemati, če imate resne težave z jetri ali zmerne do resne težave z ledvicami.

Preden boste vzeli to zdravilo, morate zdravniku povedati, če imate v anamnezi alkoholizem ali odvisnost od drugih snovi.

Pri nekaterih bolnikih, ki so zdravilo Fycompa jemali skupaj z drugimi zdravili za epilepsijo, so ugotovili povišane vrednosti jetrnih encimov.

- Zaradi zdravila Fycompa ste omotični ali zaspani, zlasti na začetku zdravljenja.
- Zaradi zdravila Fycompa se lahko poveča možnost padca, zlasti, če ste starejša oseba; vzrok za to je lahko vaša bolezen.
- Zaradi zdravila Fycompa lahko postanete agresivni, jezni ali nasilni. Povzroči lahko tudi neobičajne in izjemne spremembe vedenja ali razpoloženja, nenormalno razmišljanje in/ali izgubo stika z resničnostjo.

Če vi ali vaši družinski člani in/ali prijatelji opazite katerega koli od teh neželenih učinkov, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Majhno število oseb, ki se je zdravilo z antiepileptiki, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če se pri vas kadar koli pojavijo take misli, da takoj posvetujte z zdravnikom.

Pri uporabi perampanela so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) ter s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS).

- DRESS se običajno, čeprav ne izključno, pojavlja z gripi podobnimi simptomi in izpuščajem z visoko telesno temperaturo, zvišanimi ravnmi jetrnih encimov, ki jih opazimo pri krvnih preiskavah, ter povečanjem števila vrste belih krvnih celic (eozinofilija) in povečanimi bezgavkami.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) se lahko sprva kaže v obliki rdečkastih sprememb, podobnih tarči, ali okroglih lis, pogosto z mehurji v sredini, razširjeni po trupu. Pojavijo se lahko tudi razjede v ustih, grlu in nosu ter na spolovilih in očeh (rdeče in otečene oči). Še pred temi resnimi kožnimi izpuščaji imajo bolniki pogosto povišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome. Izpuščaji lahko napredujejo do razširjenega luščenja kože in življenjsko nevarnih zapletov ali povzročijo smrt.

Če se po uporabi zdravila Fycompa pojavi kar koli od zgoraj navedenega (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci

Uporaba zdravila Fycompa se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 4 leta. Varnost in učinkovitost za parcialne napade pri otrocih, mlajših od 4 let, in generalizirane napade pri otrocih, mlajših od 7 let, še nista znani.

Druga zdravila in zdravilo Fycompa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih kupili brez recepta, in zeliščna zdravila. Jemanje zdravila Fycompa z nekaterimi drugimi zdravili lahko povzroči neželene učinke ali vpliva na način njihovega delovanja. Pred začetkom ali prenehanjem uporabe drugih zdravil se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Druga antiepileptična zdravila, kot so karbamazepin, okskarbazepin in fenitoin, ki se uporabljajo za zdravljenje krčev, lahko vplivajo na zdravilo Fycompa. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ta zdravila, ker bo morda treba odmerek prilagoditi.
- Tudi felbamat (zdravilo za zdravljenje epilepsije) lahko vpliva na zdravilo Fycompa. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ali ste pred kratkim jemali to zdravilo, ker bo morda treba odmerek prilagoditi.
- Zdravilo Fycompa lahko vpliva na midazolam (zdravilo, ki se uporablja za zaustavljanje dolgotrajnih, akutnih (nenadnih) epileptičnih napadov s krči, za pomirjanje in nespečnost). Povejte zdravniku, če jemljete midazolam, ker vam bo moral mogoče prilagoditi odmerek.
- Nekatera zdravila, kot so rifampicin (zdravilo za zdravljenje bakterijske okužbe), šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zdravilo za zdravljenje blage anksioznosti) in ketokonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb) lahko vplivajo na delovanje zdravila Fycompa. Povejte svojemu

zdravniku, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ta zdravila, ker bo morda treba odmerek prilagoditi.

- Hormonski kontraceptivi (vključno s peroralnimi kontraceptivi, vsadki, injekcijami in obliži). Povejte svojemu zdravniku, če jemljete hormonske kontraceptive. Zdravilo Fycompa lahko povzroči manjšo učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov, npr. levonorgestrela. Pri jemanju zdravila Fycompa uporabljajte druge oblike varne in učinkovite kontracepcije (npr. kondom ali maternični vložek). S tem nadaljujte še en mesec po prenehanju zdravljenja. Posvetujte se z zdravnikom, katera kontracepcija je za vas najprimernejša.

Zdravilo Fycompa skupaj z alkoholom

Preden uživate alkohol, se posvetujte z zdravnikom. Pri uživanju alkohola skupaj z zdravili proti epilepsiji, vključno z zdravilom Fycompa, bodite previdni.

- Uživanje alkohola med jemanjem zdravila Fycompa lahko zmanjša vašo zbranost in vpliva na sposobnost vožnje, uporabe orodja in upravljanja strojev.
- Zaradi uživanja alkohola med jemanjem zdravila Fycompa se lahko občutki jeze, zmedenosti ali žalosti poslabšajo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Preden prenehate z zdravljenjem, se posvetujte z zdravnikom.

- Uporaba zdravila Fycompa med nosečnostjo ni priporočljiva.
- Med zdravljenjem z zdravilom Fycompa morate uporabljati zanesljiv način kontracepcije, da ne zanosite. S tem nadaljujte še en mesec po prenehanju zdravljenja. Svojemu zdravniku povejte, če jemljete hormonske kontraceptive. Zdravilo Fycompa lahko povzroči manjšo učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov, kot je levonorgestrel. Pri jemanju zdravila Fycompa uporabljajte druge oblike varne in učinkovite kontracepcije (npr. kondom ali maternični vložek). S tem nadaljujte še en mesec po prenehanju zdravljenja. Posvetujte se z zdravnikom, katera kontracepcija je za vas najprimernejša.

Ni znano, ali sestavine zdravila Fycompa prehajajo v materino mleko.

Zdravnik bo ocenil razmerje tveganja in koristi za vašega otroka, če jemljete zdravilo Fycompa med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Dokler ne veste, kako zdravilo Fycompa vpliva na vas, ne upravljajte vozil in strojev.

Z zdravnikom se morate posvetovati o učinkih vaše epilepsije na vožnjo in upravljanje s stroji.

- Zaradi zdravila Fycompa ste lahko omotični ali zaspani, zlasti na začetku zdravljenja. Če opazite te učinke, ne vozite avta in ne uporabljajte orodja ali strojev.
- Uživanje alkohola med zdravljenjem z zdravilom Fycompa lahko te učinke še poslabša.

Zdravilo Fycompa vsebuje 175 mg sorbitola (E420) v ml.

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo.

Jemanje zdravila Fycompa skupaj s kakim drugim zdravilom proti epilepsiji, ki vsebuje sorbitol, lahko vpliva na učinkovitost obeh zdravil. Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete eno ali več drugih zdravil proti epilepsiji s sorbitolom.

Zdravilo Fycompa vsebuje < 0,005 mg benzojske kisline (E210) in 1,1 mg natrijevega benzoata (E211) v ml.

Benzojska kislina in natrijev benzoat lahko povečata tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

3. Kako uporabljati zdravilo Fycompa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila je treba vzeti

Zdravljenje parcialnih napadov in generaliziranih napadov pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več):

Običajni začetni odmerek je 2 mg (4 ml) enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 2 mg (4 ml), da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg (8 ml) in 12 mg (24 ml), odvisno od vašega odziva.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 8 mg na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

V naslednji preglednici so povzeti priporočeni odmerki za zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih, starih od 4 do 11 let, in generaliziranih napadov pri otrocih, starih od 7 do 11 let. Več podrobnosti je navedenih pod preglednico.

	Otroci s telesno maso:		
	Več kot 30 kg	Od 20 kg do manj kot 30 kg	Manj kot 20 kg
Priporočen začetni odmerek	2 mg/dan (4 ml/dan)	1 mg/dan (2 ml/dan)	1 mg/dan (2 ml/dan)
Priporočen vzdrževalni odmerek	4–8 mg/dan (8–16 ml/dan)	4–6 mg/dan (8–12 ml/dan)	2–4 mg/dan (4–8 ml/dan)
Priporočen največji odmerek	12 mg/dan (24 ml/dan)	8 mg/dan (16 ml/dan)	6 mg/dan (12 ml/dan)

Zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih (starih od 4 do 11 let) s telesno maso 30 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 2 mg (4 ml) enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 2 mg (4 ml), da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg (8 ml) in 8 mg (16 ml), odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 12 mg/dan (24 ml/dan).
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg (8 ml) na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih (starih od 4 do 11 let) s telesno maso med 20 kg in manj kot 30 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg (2 ml) enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg (2 ml), da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg (8 ml) in 6 mg (12 ml), odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 8 mg/dan (16 ml/dan).
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg (8 ml) na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje parcialnih napadov pri otrocih (starih od 4 do 11 let) s telesno maso manj kot 20 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg (2 ml) enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg (2 ml), da dosežete vzdrževalni odmerek med 2 mg (4 ml) in 4 mg (8 ml), odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 6 mg/dan (12 ml/dan).
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg (8 ml) na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje generaliziranih napadov pri otrocih (starih od 7 do 11 let) s telesno maso 30 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 2 mg (4 ml) enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 2 mg (4 ml), da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg (8 ml) in 8 mg (16 ml), odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 12 mg/dan (24 ml/dan).
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg (8 ml) na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje generaliziranih napadov pri otrocih (starih od 7 do 11 let) s telesno maso med 20 kg in manj kot 30 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg (2 ml) enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg (2 ml), da dosežete vzdrževalni odmerek med 4 mg (8 ml) in 6 mg (12 ml), odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 8 mg/dan (16 ml/dan).
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg (8 ml) na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.
- Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Zdravljenje generaliziranih napadov pri otrocih (starih od 7 do 11 let) s telesno maso manj kot 20 kg:

Običajni začetni odmerek je 1 mg (2 ml) enkrat na dan pred spanjem.

- Vaš zdravnik lahko odmerek povečuje v korakih po 1 mg, da dosežete vzdrževalni odmerek med 2 mg (4 ml) in 4 mg (8 ml), odvisno od vašega odziva. Glede na klinični odziv in prenašanje posameznika se lahko odmerek povečuje do največjega odmerka 6 mg/dan (12 ml/dan).
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, ne uporabite več kot 4 mg (8 ml) na dan, med povečanju odmerkov pa morata preteči vsaj 2 tedna.

Ne vzemite večjega odmerka zdravila Fycompa, kot vam je priporočil zdravnik. Preden se določi za vas primeren odmerek zdravila Fycompa, lahko traja nekaj tednov.

Kako jemati zdravilo Fycompa

Zdravilo Fycompa je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo Fycompa lahko vzamete s hrano ali brez nje, vendar vedno na enak način. Na primer, če se odločite, da boste jemali zdravilo Fycompa s hrano, ga vedno jemljite tako.

Za odmerjanje uporabljajte priloženo brizgo za peroralno dajanje in nastavek.

Navodila o načinu uporabe brizge za peroralno dajanje in nastavka so spodaj:



1. Pred uporabo vsaj 5 sekund stresajte.
2. Zaporko potisnite navzdol (1) in obrnite (2), da plastenko odprete.
3. V vrat plastenke vstavite nastavek, ki plastenko neprepustno zatesni.
4. Bat brizge za peroralno dajanje potisnite do konca dol.
5. V odprtino nastavka vstavite brizgo za peroralno dajanje tako daleč, kot gre.
6. Platenko obrnite navzdol in izvlecite predpisano količino zdravila Fycompa iz plastenke.
7. Platenko spet zasukajte navzgor in izvlecite brizgo za peroralno dajanje.
8. Nastavek pustite v plastenki in jo zaprite z zaporko.
9. Po uporabi zdravila izvlecite bat brizge iz brizge ter oba dela v celoti potopite v VROČO milnico.
10. Brizgo in bat brizge potopite v vodo, da sperete vse ostanke čistila, otresite odvečno vodo in pustite, da se dela posušita na zraku. Ne brišite pripomočkov za odmerjanje.
11. Brizge po 40 uporabah ali ko se oznake na brizgi izperejo ne čistite in ne uporabljajte več.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Fycompa, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Fycompa, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Pojavijo se lahko zmedenost, vznemirjenost, agresivno vedenje in zmanjšana stopnja zavesti.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Fycompa

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Fycompa, počakajte do naslednjega odmerka, nato pa nadaljujte kot običajno.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če ste izpustili manj kot 7 dni zdravljenja z zdravilom Fycompa, nadaljujte z jemanjem odmerka vsak dan, kot vam je prvotno naročil vaš zdravnik.
- Če ste izpustili več kot 7 dni zdravljenja z zdravilom Fycompa, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Fycompa

Zdravilo Fycompa jemljite tako dolgo, kot vam priporoča vaš zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila, če vam tako ne svetuje vaš zdravnik. Vaš zdravnik lahko vaš odmerek postopoma zmanjšuje, da prepreči ponovni pojav ali poslabšanje napadov (epileptičnih napadov).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Majhno število oseb, ki se zdravilo z antiepileptiki, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če se pri vas kadar koli pojavijo take misli, da takoj posvetuje z zdravnikom.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek omotičnosti
- občutek zaspanosti (dremavost ali zaspanost)

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov):

- povečan ali zmanjšan apetit, pridobivanje telesne mase
- agresivno, jezno, razdražljivo, tesnobno ali zmedeno razpoloženje
- težave pri hoji ali druge težave z ravnotežjem (ataksija, motnje hoje, motnje ravnotežja)
- upočasnjen govor (disartrijska)
- zamegljen ali dvojni vid (diplopija)
- občutek vrtoglavice (vertigo)
- občutek slabosti (navzea)
- bolečina v hrbtu
- občutek izčrpanosti (utrujenost)
- padec

Občasni (pojavi se lahko pri več kot 1 od 1000 bolnikov):

- misli o samopoškodovanju ali samomoru (samomorilne misli), poskus samomora
- halucinacije (pojav, pri katerem vidite, slišite ali čutite nekaj, česar ni)
- nenormalno razmišljanje in/ali izguba stika z resničnostjo (psihotična motnja)

Neznana pogostnost (pogostnosti tega neželenega učinka iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki je znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti za zdravilo: razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje vrednosti jetrnih encimov, nepravilnosti v krvi (eozinofilija), povečane bezgavke in vpletenost drugih telesnih organov.
- Stevens-Johnsonov sindrom, SJS. Ti resni kožni izpuščaji se lahko pojavijo v obliki rdečkastih peg, podobnih tarči, ali okroglih lis, pogosto z mehurji v sredini, razširjenih po trupu, ter luščenja kože, razjed v ustih, grlu in nosu ter na spolovilih in očeh, še prej pa imajo lahko bolniki povišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome.

Ne uporabljajte perampanela, če se pri vas pojavijo simptomi, in se posvetujte z zdravnikom ali nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Fycompa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na etiketi plastenke in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Če v plastenki ostane suspenzija dlje kot 90 dni po prvem odprtju, je ne smete uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Fycompa

- Učinkovina je perampanel. En mililiter vsebuje 0,5 mg perampanela.

- Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420) tekoči (kristalizirajoči), mikrokristalna celuloza (E460), natrijev karmelozat (E466), poloksamer 188, 30-odstotna simetikonska emulzija (vsebuje prečiščeno vodo, silikonsko olje, polisorbat 65, metilcelulozo, koloidni silicijev dioksid, makrogol stearat, sorbinsko kislino, benzojsko kislino (E210) in žveplovo kislino), brezvodna citronska kislina (E330), natrijev benzoat (E211) in prečiščena voda

Izgled zdravila Fycompa in vsebina pakiranja

Fycompa 0,5 mg/ml peroralna suspenzija je bela do belkasta suspenzija. Na voljo je v 340-mililitrski plastenki z 2 merilnima brizgama za peroralno dajanje in vtisljivim nastavkom za plastenko (press-in bottle adapter - PIBA) iz LDPE.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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)4

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za perampanel je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na 18 primerov psihotičnih motenj iz kliničnih preskušanj, vključno z 10 primeri, pri katerih so učinki po prenehanju uporabe zdravila izzveneli, literaturo (2 poročana primera), spontana poročila z 10 primeri z ustrežno časovno povezanostjo, 6 primeri, pri katerih so učinki po prenehanju uporabe zdravila izzveneli, in 1 primerom, pri katerem so se učinki po ponovnem začetku uporabe zdravila znova pojavili, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med perampanelom in psihotično motnjo vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo perampanel, ustrezno prilagoditi.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za perampanel odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) perampanel, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.