

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fycompa 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg perampanela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta od 2 mg sadrži 78,5 mg laktoze (u obliku hidrata).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Fycompa 4 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg perampanela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta od 4 mg sadrži 157,0 mg laktoze (u obliku hidrata).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Fycompa 6 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 6 mg perampanela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta od 6 mg sadrži 151,0 mg laktoze (u obliku hidrata).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Fycompa 8 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 8 mg perampanela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta od 8 mg sadrži 149,0 mg laktoze (u obliku hidrata).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Fycompa 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg perampanela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta od 10 mg sadrži 147,0 mg laktoze (u obliku hidrata).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Fycompa 12 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12 mg perampanela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta od 12 mg sadrži 145,0 mg laktoze (u obliku hidrata).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Fycompa 2 mg filmom obložene tablete

Narančasta, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutim E275 na jednoj strani i '2' na drugoj.

Fycompa 4 mg filmom obložene tablete

Crvena, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutim E277 na jednoj strani i '4' na drugoj.

Fycompa 6 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutim E294 na jednoj strani i '6' na drugoj.

Fycompa 8 mg filmom obložene tablete

Ljubičasta, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutim E295 na jednoj strani i '8' na drugoj.

Fycompa 10 mg filmom obložene tablete

Zelena, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutim E296 na jednoj strani i '10' na drugoj.

Fycompa 12 mg filmom obložene tablete

Plava, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutim E297 na jednoj strani i '12' na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fycompa (perampanel) je indicirana za dodatno liječenje

- parcijalnih napadaja (engl. *partial-onset seizures*, POS) sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika u dobi od 4 godine i više.
- primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (PGTC) u bolesnika u dobi od 7 godina i više s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (IGE).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Fycompa se mora titrirati prema individualnom odgovoru bolesnika kako bi se pronašla optimalna ravnoteža između djelotvornosti i podnošljivosti.

Perampanel se uzima peroralno jedanput na dan, u vrijeme odlaska na spavanje.

Liječnik treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu prema tjelesnoj težini i dozi. Dostupne su druge formulacije perampanela, uključujući oralnu suspenziju.

Parcijalni napadaji

Pokazalo se da je perampanel u dozama od 4 mg na dan do 12 mg na dan učinkovita terapija kod parcijalnih napadaja.

U sljedećoj tablici sažeto se prikazuje preporučeno doziranje za odrasle, adolescente i djecu u dobi od navršene 4 godine nadalje. Više pojedinosti navedeno je ispod tablice.

	Odrasli/adolescenti (12 godina i više)	Djeca (4 – 11 godina), težine:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Preporučena početna doza	2 mg na dan	2 mg na dan	1 mg na dan	1 mg na dan
Titracija (postupna)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena doza održavanja	4 – 8 mg na dan	4 – 8 mg na dan	4 – 6 mg na dan	2 – 4 mg na dan
Titracija (postupna)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	0,5 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena maksimalna doza	12 mg na dan	12 mg na dan	8 mg na dan	6 mg na dan

Odrasli, adolescenti u dobi od ≥ 12 godina

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan do 8 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan, doza se može povećavati za 2 mg na dan do doze od 12 mg na dan. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (4 do 11 godina), težine ≥ 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan do 8 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan, doza se može povećavati za 2 mg na dan do doze od 12 mg na dan. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (4 do 11 godina), težine 20 kg i < 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan do 6 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 6 mg na dan, doza se može povećavati za 1 mg na dan do doze od 8 mg na dan. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (4 do 11 godina), težine < 20 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 2 mg na dan do 4 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 4 mg na dan, doza se može povećavati za 0,5 mg na dan do doze od 6 mg na dan. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Primarno generalizirani toničko-klonički napadaji

Perampanel u dozi do 8 mg na dan pokazao se učinkovit kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

U sljedećoj tablici sažeto se prikazuje preporučeno doziranje za odrasle, adolescente i djecu od navršениh 7 godina nadalje. Više pojedinosti navedeno je ispod tablice.

	Odrasli/adolescenti (12 godina i više)	Djeca (7 – 11 godina), težine:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Preporučena početna doza	2 mg na dan	2 mg na dan	1 mg na dan	1 mg na dan
Titracija (postupna)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena doza održavanja	Do 8 mg na dan	4 – 8 mg na dan	4 – 6 mg na dan	2 – 4 mg na dan
Titracija (postupna)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)	0,5 mg na dan (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena maksimalna doza	12 mg na dan	12 mg na dan	8 mg na dan	6 mg na dan

Odrasli, adolescenti u dobi od ≥ 12 godina

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od najviše 8 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan, doza se može povisiti do 12 mg na dan, što može biti učinkovito u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (7 do 11 godina), težine ≥ 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan do 8 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan, doza se može povećavati za 2 mg na dan do doze od 12 mg na dan. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (7 do 11 godina), težine 20 kg i < 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan do 6 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 6 mg na dan, doza se može povećavati za 1 mg na dan do doze od 8 mg na dan. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (7 do 11 godina), težine < 20 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 2 mg na dan do 4 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 4 mg na dan, doza se može

povećavati za 0,5 mg na dan do doze od 6 mg na dan. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Ukidanje

Preporučuje se postupni prekid liječenja kako bi se minimalizirala mogućnost pojave napadaja uslijed ustezanja lijeka (engl. *rebound seizures*). Međutim, zbog dugog poluvijeka i posljedičnog sporog smanjivanja koncentracija u plazmi, primjena perampanela se može naglo prekinuti ako je to apsolutno potrebno.

Propuštene doze

Jedna propuštena doza: budući da perampanel ima dugi poluvijek, bolesnik treba pričekati i uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik propusti uzeti više od 1 doze u neprekinutom razdoblju kraćem od 5 poluvijekova (3 tjedna za bolesnike koji ne uzimaju antiepileptike koji induciraju metabolizam perampanela i 1 tjedan za bolesnike koji uzimaju antiepileptike koji induciraju metabolizam perampanela (vidjeti dio 4.5)), potrebno je razmotriti ponovni početak liječenja počevši od zadnje razine doze.

Ako bolesnik ne uzima perampanel u neprekinutom razdoblju duljem od 5 poluvijekova, preporučuje se slijediti gore navedene preporuke za početak primjene.

Stariji bolesnici (u dobi od 65 ili više godina)

Klinička ispitivanja Fycompe kod epilepsije nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 ili više godina da bi se moglo utvrditi imaju li oni drugačiji odgovor od mlađih bolesnika. Analiza podataka o sigurnosti primjene u 905 starijih bolesnika liječenih perampanelom (u dvostruko slijepim ispitivanjima provedenim u indikacijama koje nisu bile epilepsija) pokazala je da nema razlika u sigurnosnom profilu koje su povezane s dobi. U kombinaciji s nedostatkom razlika u izloženosti perampanelu povezanih s dobi, rezultati pokazuju da nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba. Perampanel treba primjenjivati s oprezom u starijih osoba, jer treba uzeti u obzir mogućnost interakcije lijekova u bolesnika koji uzimaju više različitih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Povećanja doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba temeljiti na kliničkom odgovoru i podnošljivosti. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, doziranje može započeti s 2 mg. Bolesnike treba titrirati na temelju podnošljivosti i učinkovitosti povećavanjem doze za 2 mg u intervalima od najmanje 2 tjedna.

Doza perampanela u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem ne smije biti veća od 8 mg. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost perampanela nisu još ustanovljene u djece mlađe od 4 godine za indikaciju POS-a ili u djece mlađe od 7 godina za indikaciju PGTCs-a.

Način primjene

Fycompa se uzima kao jednokratna peroralna doza prije odlaska na spavanje. Može se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tabletu treba progutati cijelu s čašom vode. Tabletu se ne smije žvakati, drobiti niti lomiti. Tablete se ne mogu točno prelomiti, jer nema razdjelne crte.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalna ideacija

Suicidalna ideacija i suicidalno ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i kod perampanela.

Stoga je bolesnike (djecu, adolescente i odrasle) potrebno pratiti zbog znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim skrbnicima) treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCAR*) povezane s liječenjem perampanelom, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) i Stevens–Johnsonov sindrom (SJS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni (nepoznata učestalost, vidjeti dio 4.8).

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima, te ih pažljivo pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija.

Simptomi DRESS-a uobičajeno, ali ne isključivo, obuhvaćaju vrućicu, osip povezan s uključenosti drugog organskog sustava, limfadenopatiju, abnormalnosti u pretragama funkcije jetre i eozinofiliju. Važno je napomenuti da je moguća rana pojava reakcija preosjetljivosti, primjerice vrućice ili limfadenopatije, iako osip nije vidljiv.

Simptomi SJS-a obično uključuju, ali ne isključivo, odvajanje kože (epidermalna nekroza / mjehurić) < 10%, eritematsku kožu (konfluent), brzu progresiju, bolne atipične lezije nalik meti i/ili široko raširene purpurne makule ili veliki eritem (konfluent), bulozno/erozivno zahvaćanje više od 2 sluznice.

U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu perampanela i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik razvio ozbiljnu reakciju, kao što su SJS ili DRESS, na primjenu perampanela, za ovog se bolesnika ne smije ni u kojem trenutku ponovno započeti liječenje perampanelom.

Apsans i mioklonički napadaji

Apsans i mioklonički napadaji dvije su uobičajene vrste generaliziranih napadaja koje se često javljaju u bolesnika s IGE-om. Poznato je da drugi antiepileptici induciraju ili pogoršavaju te vrste napadaja. Bolesnike s miokloničkim napadajima i apsans napadajima treba pratiti tijekom liječenja Fycompom.

Poremećaji živčanog sustava

Perampanel može prouzročiti omaglicu i pospanost te stoga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima (vidjeti dio 4.7).

Hormonski kontraceptivi

Pri dozama od 12 mg na dan, Fycompa može smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije progestagenima; u takvim okolnostima preporučuju se dodatni nehormonski oblici kontracepcije za vrijeme uzimanja Fycompe (vidjeti dio 4.5).

Padovi

Čini se da postoji povećan rizik od padova, osobito u starijih bolesnika; nije jasno koji je razlog u podlozi.

Agresija, psihotični poremećaj

U bolesnika koji su primali terapiju perampanelom zabilježeni su slučajevi agresivnog, neprijateljskog i abnormalnog ponašanja. U bolesnika liječenih perampanelom u kliničkim ispitivanjima, agresija, ljutnja, razdražljivost i psihotični poremećaji zabilježeni su češće uz više doze. Ti su događaji većinom bili blagi ili umjereni i bolesnici su se oporavili spontano ili uz prilagodbu doze. Međutim, u nekih je bolesnika opažena pojava misli o ozljeđivanju drugih, fizičkom napadu ili prijeteće ponašanje (< 1% u kliničkim ispitivanjima perampanela). U bolesnika je zabilježena homicidalna ideacija. Bolesnicima i njihovim skrbnicima treba savjetovati da odmah upozore zdravstvenog radnika ako opaze značajne promjene u raspoloženju ili obrascima ponašanja. Ako se takvi simptomi pojave dozu perampanela treba smanjiti, a ako su simptomi teški, treba razmotriti prekidanje liječenja (vidjeti dio 4.2).

Moguća zloraba

Potreban je oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju zlorabu droga i takvog bolesnika treba pratiti zbog simptoma zlorabe perampanela.

Istovremena primjena antiepileptičkih lijekova koji induciraju CYP3A

Stope odgovora nakon dodavanja fiksnih doza perampanela bile su manje u bolesnika koji su istovremeno primali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzim CYP3A (karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin) u usporedbi sa stopama odgovora u bolesnika koji su istovremeno primali antiepileptičke lijekove koji ne induciraju enzime. Potrebno je pratiti odgovor bolesnika kad se prebacuju s jednog antiepileptičkog lijeka koji ne inducira enzime na drugi koji ih inducira i obrnuto. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, doza se može povećavati ili snižavati za 2 mg (vidjeti dio 4.2).

Istovremena primjena drugih lijekova (ne antiepileptičkih) koji induciraju ili inhibiraju citokrom P450

Kad se dodaju ili ukidaju lijekovi koji induciraju ili inhibiraju citokrom P450, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog podnošljivosti i kliničkog odgovora, budući da razine perampanela u plazmi mogu biti snižene ili povišene; može biti potrebno prilagoditi dozu perampanela sukladno tome.

Hepatotoksičnost

Prijavljeni su slučajevi hepatotoksičnosti (uglavnom povećani jetreni enzimi) s perampanelom u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima. Ako se uoči povišenje jetrenih enzima, treba razmotriti praćenje funkcije jetre.

Pomoćne tvari

Intolerancija na laktozu

Fycompa sadrži laktozu pa stoga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fycompa se ne smatra jakim induktorom ili inhibitorom citokroma P450 ili enzima UGT (vidjeti dio 5.2).

Hormonski kontraceptivi

U zdravih žena koje su tijekom 21 dana primale 12 mg (ali ne 4 mg ili 8 mg na dan) istovremeno s kombiniranim oralnim kontraceptivom, pokazalo se da Fycompa smanjuje izloženost levonorgestrelu (srednje vrijednosti C_{max} i AUC bile su smanjene za 40%). Fycompa od 12 mg nije utjecala na AUC etinilestradiola, dok je C_{max} etinilestradiola bio smanjen za 18%. Stoga se u žena kojima je potrebna Fycompa u dozi od 12 mg na dan mora uzeti u obzir mogućnost smanjene djelotvornosti hormonskih kontraceptiva koji sadrže progestagene i primjena dodatne pouzdane metode kontracepcije (intrauterini uložak, kondom) (vidjeti dio 4.4).

Interakcije između Fycompe i drugih antiepileptičkih lijekova

Moguće interakcije između Fycompe i drugih antiepileptičkih lijekova bile su procijenjene u kliničkim ispitivanjima. Pomoću populacijske farmakokinetičke analize objedinjenih podataka iz tri ispitivanja faze 3 u adolescentnih i odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima procijenjen je učinak Fycompe (do 12 mg jedanput na dan) na farmakokinetiku ostalih antiepileptika. U drugoj populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka iz dvadeset ispitivanja faze 1 u zdravih ispitanika, s Fycompom do 36 mg, te jednog ispitivanja faze 2 i šest ispitivanja faze 3 u pedijatrijskih, adolescentnih i odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima ili primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, s Fycompom do 16 mg jedanput na dan, procjenjivao se učinak istovremenog uzimanja antiepileptika na klirens perampanela. Učinak tih interakcija na prosječnu koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže sažeto je prikazan u sljedećoj tablici.

Istovremeno primijenjeni antiepileptici	Utjecaj antiepileptika na koncentraciju Fycompe	Utjecaj Fycompe na koncentraciju antiepileptika
karbamazepin	sniženje za 3 puta	<10% sniženje
klobazam	nema utjecaja	<10% sniženje
klonazepam	nema utjecaja	nema utjecaja
lamotrigin	nema utjecaja	<10% sniženje
levetiracetam	nema utjecaja	nema utjecaja
okskarbazepin	sniženje za 2 puta	35% povećanje ¹⁾
fenobarbital	20% sniženje	nema utjecaja
fenitoin	sniženje za 2 puta	nema utjecaja
topiramata	20% sniženje	nema utjecaja
valproatna kiselina	nema utjecaja	<10% sniženje
zonisamid	nema utjecaja	nema utjecaja

1) Aktivni metabolit monohidroksikarbazepin nije bio procijenjen.

Na temelju rezultata iz populacijske farmakokinetičke analize bolesnika s parcijalnim napadajima i bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima ukupni klirens Fycompe bio je povećan kad se primjenjivao s karbamazepinom (3 puta) i fenitoinom ili okskarbazepinom (2 puta), sve poznatim induktorima metaboličkih enzima (vidjeti dio 5.2). Taj se učinak mora uzeti u obzir i zbrinuti kad se ti antiepileptički lijekovi dodaju ili uklanjaju iz terapijskog režima bolesnika. Klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramata, zonisamid, klobazam, lamotrigin i valproatna kiselina nisu na klinički značajan način utjecali na klirens Fycompe.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima, Fycompa nije imala klinički važan utjecaj na klirens klonazepama, levetiracetama, fenobarbitala, fenitoina, topiramata, zonisamida, karbamazepina, klobazama, lamotrigina i valproatne kiseline pri najvišim ispitanim dozama perampanela (12 mg na dan).

Perampanel smanjuje klirens okskarbazepina za 26%. Enzim reduktaza u citosolu brzo metabolizira okskarbazepin do aktivnog metabolita, monohidroksikarbazepina. Učinak perampanela na koncentracije monohidroksikarbazepina nije poznat.

Perampanel se dozira do postizanja kliničkog učinka bez obzira na druge antiepileptike.

Učinak perampanela na supstrate CYP3A

U zdravih je ispitanika Fycompa (6 mg jedanput na dan tijekom 20 dana) smanjio AUC midazolama za 13%. Ne može se isključiti veće smanjenje izloženosti midazolamu (ili drugim osjetljivim supstratima CYP3A) kod viših doza Fycompe.

Učinak induktora citokroma P450 na farmakokinetiku perampanela

Očekuje se da će jaki induktori citokroma P450, kao što su rifampicin i gospina trava, smanjiti koncentracije perampanela, te se u njihovoj prisutnosti ne isključuje mogućnost povišenih koncentracija reaktivnih metabolita u plazmi. Pokazalo se da felbamat smanjuje koncentracije nekih lijekova i da može smanjiti i koncentracije perampanela.

Učinak inhibitora citokroma P450 na farmakokinetiku perampanela

U zdravih je ispitanika inhibitor CYP3A4 ketokonazol (400 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećao AUC perampanela za 20% i produljio poluvijek perampanela za 15% (67,8 sati naspram 58,4 sati). Veći se učinci ne mogu isključiti kad se perampanel kombinira s inhibitorom CYP3A čiji je poluvijek dulji od poluvijeka ketokonazola ili kad se inhibitor daje tijekom duljeg trajanja liječenja.

Levodopa

U zdravih ispitanika, Fycompa (4 mg jedanput na dan tijekom 19 dana) nije imala učinka na C_{max} ili AUC levodope.

Alkohol

Kako se pronašlo u ispitivanju farmakodinamičkih interakcija u zdravih ispitanika, učinci perampanela na aktivnosti koje zahtijevaju budnost i brzinu, kao što je sposobnost upravljanja vozilima, bili su aditivni ili supraaditivni učincima samog alkohola. Višekratne doze perampanela od 12 mg na dan povisile su razine ljutnje, smetenosti i depresije, kako se procijenilo pomoću ocjenske ljestvice profila stanja raspoloženja s 5 stupnjeva (vidjeti dio 5.1). Ti se učinci također mogu vidjeti kad se Fycompa primjenjuje u kombinaciji s drugim depresivima središnjeg živčanog sustava (SZS).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi adolescentnih bolesnika u dobi od 12 i više godina i djece u dobi od 4 do 11 godina nije bilo zamjetnih razlika u usporedbi s odraslom populacijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Fycompa se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim kad je to jasno neophodno. Fycompa može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva koji sadrže progestagene. Stoga se preporučuje dodatni nehormonski oblik kontraceptiva (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Podaci o primjeni perampanela u trudnica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke u štakora ili kunića, ali opažena je

embriotoksičnost u štakora pri dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Fycompa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja u ženki štakora tijekom laktacije pokazala su da se perampanel i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko životinja (za detalje vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se perampanel u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Fycompa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima učinaka na plodnost u štakora, u ženki su opaženi produljeni i neredoviti reproduktivni ciklusi kod visokih doza (30 mg/kg); međutim, te promjene nisu utjecale na plodnost i rani embrionalni razvoj. Nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3). Učinak perampanela na plodnost u ljudi nije ustanovljen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fycompa umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Perampanel može prouzročiti omaglicu i pospanost pa stoga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima, ne rukuju složenim strojevima i ne upuštaju se u druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne sazna utječe li perampanel na njihovu sposobnost obavljanja takvih zadataka (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U svim kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima u bolesnika s parcijalnim napadajima, perampanel je primalo 1639 bolesnika od kojih je 1147 bilo liječeno 6 mjeseci, a 703 dulje od 12 mjeseci.

U kontroliranom i nekontroliranom ispitivanju u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, od 114 bolesnika koji su primali perampanel, njih 68 bilo je liječeno 6 mjeseci, a 36 dulje od 12 mjeseci.

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja:

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s parcijalnim napadajima, stopa prekida liječenja zbog nuspojave iznosila je 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) i 13,7% (35/255) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala perampanel u preporučenim dozama od 4 mg, 8 mg odnosno 12 mg na dan te 1,4% (6/442) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo.

Nuspojave koje su najčešće ($\geq 1\%$ u cijeloj skupini koja je uzimala perampanel i više nego placebo) dovele do prekida liječenja bile su omaglica i pospanost.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, stopa prekida liječenja zbog nuspojave iznosila je 4,9% (4/81) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala perampanel u dozi od 8 mg i 1,2% (1/82) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo. Nuspojava koja je najčešće dovela do prekida liječenja ($\geq 2\%$ u skupini koja je primala perampanel i više nego u skupini koja je primala placebo) bila je omaglica.

Primjena nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR) povezane s liječenjem perampanelom, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj tablici, nuspojave koje su bile prepoznate na temelju pregleda cijele baze sigurnosnih podataka iz kliničkih ispitivanja Fycompe navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Primijenila se sljedeća konvencija za klasifikaciju nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane		oslabljen apetit pojačan apetit		
Psijatrijski poremećaji		agresija ljutnja anksioznost stanje konfuzije	suicidalna ideacija pokušaj samoubojstva halucinacije psihotični poremećaj	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica sommelencija	ataksija dizartrija poremećaj ravnoteže razdražljivost		
Poremećaji oka		diplopija zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta		vrtočlavica		
Poremećaji probavnog sustava		mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)* Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima		
Opći poremećaji		smetnje hoda umor		
Pretrage		povećanje tjelesne težine		
Ozljede, otrovanja i proceduralne komplikacije		pad		

* Vidjeti dio 4.4

Pedijatrijska populacija

Na temelju baze podataka o 196 adolescenata izloženih perampanelu u dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima zbog parcijalnih napadaja i primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, ukupni profil sigurnosti primjene u adolescenata bio je sličan onome u odraslih, osim za agresiju, koja je bila opažena češće u adolescenata nego u odraslih.

Na temelju baze podataka o 180 pedijatrijskih bolesnika izloženih perampanelu u multicentričnom otvorenom kliničkom ispitivanju, ukupni profil sigurnosti primjene u djece bio je sličan onome utvrđenom za adolescente i odrasle, osim za somnolenciju, razdražljivost, agresiju agitaciju, koje su bile opažene češće u pedijatrijskom ispitivanju u usporedbi s ispitivanjima u adolescenata i odraslih.

Dostupni podaci o djeci nisu ukazali na klinički značajne učinke perampanela na parametre rasta i razvoja, uključujući tjelesnu težinu, visinu, rad štitnjače, inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1), razinu kognitivnog funkcioniranja (prema procjeni pomoću rasporeda Aldenkamp-Bakerove neuropsihološke procjene [engl. *Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule*, ABNAS]), ponašanje (prema procjeni pomoću Kontrolnog popisa za ponašanje djece [engl. *Child Behavior Checklist*, CBCL]) i spretnosti (prema procjeni pomoću testa Lafayetteovom pločom s utorima [engl. *Lafayette Grooved Pegboard Test*, LGPT]). Međutim, dugoročni učinci [dulji od 1 godine] na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju i pubertet u djece ostaju nepoznati.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hotimičnog i slučajnog predoziranja u pedijatrijskih bolesnika, dozama perampanela do 36 mg te u odraslih bolesnika dozama do 300 mg. Opažene nuspojave uključivale su promijenjeni mentalni status, agitaciju, agresivno ponašanje, komu i smanjenu razinu svijesti. Bolesnici su se oporavili bez posljedica.

Ne postoji dostupan specifični antidot za učinke perampanela.

Indicirana je opća potporna skrb uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. S obzirom na to da perampanel ima dugi poluvijek, njegovi učinci mogu dugo trajati. Zbog niskog bubrežnog klirensa, posebne intervencije poput forsirane diureze, dijalize ili hemoperfuzije najvjerojatnije neće biti korisne.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX22

Mehanizam djelovanja

Perampanel je prvi u klasi selektivnih, nekompetitivnih antagonista ionotropnog glutamatnog receptora α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionatne kiseline (AMPA) na postsinaptičkim neuronima. Glutamat je primarni ekscitacijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu i uključen je u brojne neurološke poremećaje uzrokovane pretjeranom neuronskom ekscitacijom. Aktivacija AMPA receptora glutatomom smatra se zaslužnom za glavninu brzog ekscitacijskog sinaptičkog prijenosa u mozgu. U ispitivanjima *in vitro* perampanel se nije natjecao s AMPA za vezanje na AMPA receptor, ali su vezanje perampanela istisnuli nekompetitivni antagonisti AMPA

receptora, što pokazuje da je perampanel nekompetitivni antagonist AMPA receptora. *In vitro* je perampanel inhibirao povećanje unutarstaničnog kalcija koje inducira AMPA (ali ne ono koje inducira NMDA). *In vivo* je perampanel značajno produljio latenciju napadaja u modelu napadaja induciranih AMPA-om.

Točan mehanizam kojim perampanel iskazuje svoje antiepileptičke učinke u ljudi tek treba razjasniti.

Farmakodinamički učinci

Provedena je farmakokinetičko-farmakodinamička analiza (djelotvornosti) objedinjenih podataka iz 3 ispitivanja djelotvornosti kod parcijalnih napadaja. Uz to, provedena je farmakokinetičko-farmakodinamička analiza (djelotvornosti) u jednom ispitivanju djelotvornosti kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. U obje analize, izloženost perampanelu korelira sa smanjenjem učestalosti napadaja.

Psihomotorna sposobnost

Jednokratne i višekratne doze od 8 mg i 12 mg narušile su psihomotornu sposobnost zdravih dobrovoljaca ovisno o dozi. Učinci perampanela na složene zadatke, kao što je sposobnost upravljanja vozilima, bili su aditivni ili supraaditivni štetnim učincima alkohola. Psihomotorna se sposobnost, prema testovima, vratila na početnu razinu unutar 2 tjedna od prestanka doziranja perampanela.

Kognitivna funkcija

Ispitivanjem učinaka perampanela na budnost i pamćenje pomoću standardne baterije testova u zdravih dobrovoljaca nisu pronađeni nikakvi učinci perampanela nakon jednokratnih i višekratnih doza do 12 mg na dan.

U placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u adolescentnih bolesnika, prema rezultatu za opće kognitivno funkcioniranje (engl. *Global Cognition Score*) mjereno pomoću *Cognitive Drug Research* (CDR) sustava testova za ispitivanje kognitivne sposobnosti u kliničkim ispitivanjima, nisu opažene značajne promjene u kognitivnim sposobnostima uz perampanel u odnosu na placebo. U otvorenom produžetku ispitivanja nisu opažene značajne promjene u rezultatu dobivenom sustavom CDR testova nakon 52 tjedna liječenja perampanelom (vidjeti dio 5.1 Pedijatrijska populacija).

U otvorenom nekontroliranom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika nisu primijećene klinički značajne promjene kognitivnog funkcioniranja u odnosu na početne vrijednosti, mjereno ABNAS-om, nakon dodatne terapije perampanelom (vidjeti dio 5.1 Pedijatrijska populacija).

Budnost i raspoloženje

Razina budnosti (pobuđenosti) u zdravih ispitanika koji su primali doze perampanela od 4 do 12 mg na dan snižavala se ovisno o dozi. Raspoloženje se pogoršalo samo nakon primjene doze od 12 mg na dan; promjene raspoloženja bile su male i odražavale su opće sniženje budnosti. Višekratna primjena perampanela u dozi od 12 mg na dan također je pojačala učinke alkohola na pozornost i budnost i povisila razinu ljutnje, smetenosti i depresije, kako je procijenjeno pomoću ocjenske ljestvice za procjenu stanja raspoloženja s 5 stupnjeva.

Elektrofiziologija srca

Perampanel nije produljio QTc interval kad se primjenjivao svakodnevno u dozama do 12 mg na dan i nije imao učinke povezane s dozom niti klinički važne učinke na trajanje QRS kompleksa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Parcijalni napadaji

Djelotvornost perampanela u parcijalnim napadajima bila je ustanovljena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja dodatne terapije u trajanju od 19 tjedana u odraslih i adolescentnih bolesnika. Bolesnici su imali parcijalne napadaje sa ili bez sekundarne generalizacije koji se nisu mogli odgovarajuće kontrolirati jednim do tri istovremeno primijenjena antiepileptika. Tijekom 6-tjednog početnog razdoblja, bolesnici su trebali imati više od

pet napadaja, a razdoblje bez napadaja nije smjelo biti dulje od 25 dana. Prosječno trajanje epilepsije u bolesnika u ta tri ispitivanja iznosilo je približno 21,06 godina. Između 85,3% i 89,1% bolesnika uzimalo je istovremeno dva do tri antiepileptika sa ili bez istovremene stimulacije vagusnog živca.

Dva ispitivanja (ispitivanja 304 i 305) uspoređivala su doze perampanela od 8 i 12 mg na dan s placebo, dok je treće ispitivanje (ispitivanje 306) uspoređivalo doze perampanela od 2, 4 i 8 mg na dan s placebo. U sva tri ispitivanja, nakon 6-tjednog početnog razdoblja tijekom kojeg se odredila osnovna učestalost napadaja prije randomizacije, bolesnici su bili randomizirani i titrirani do nasumično dodijeljene doze. Tijekom faze titracije u sva tri ispitivanja, liječenje je bilo započeto dozom od 2 mg na dan koja se povisivala za 2 mg na dan do ciljne doze. Bolesnici koji su imali nepodnošljive štetne događaje mogli su ostati na istoj dozi ili im se doza mogla sniziti na prethodnu podnošljivu dozu. U sva tri ispitivanja, faza titracije bila je praćena fazom održavanja koja je trajala 13 tjedana, tijekom koje su bolesnici trebali ostati na stabilnoj dozi perampanela.

Stope ispitanika s 50%-tnim odgovorom u sva tri ispitivanja zajedno iznosile su 19% uz placebo, 29% uz 4 mg, 35% uz 8 mg i 35% uz 12 mg. Statistički značajan učinak na smanjenje učestalosti napadaja tijekom 28 dana (početna faza do faze liječenja) opažen je uz liječenje perampanelom u dozi od 4 mg na dan (ispitivanje 306), 8 mg na dan (ispitivanja 304, 305 i 306) i 12 mg na dan (ispitivanja 304 i 305) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Stope bolesnika s 50%-tnim odgovorom u skupinama koje su primale doze od 4 mg, 8 mg i 12 mg iznosile su 23,0%, 31,5% odnosno 30,0% kad se perampanel davao u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime te 33,3%, 46,5% odnosno 50,0% kad se perampanel davao u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji ne induciraju enzime. Ova ispitivanja pokazuju da je primjena perampanela jedanput na dan u dozi od 4 mg do 12 mg bila značajno djelotvornija kao dodatno liječenje u ove populacije nego što je to bio placebo.

Podaci iz placebo kontroliranih ispitivanja pokazuju da se poboljšanje kontrole napadaja opaža kod doze perampanela od 4 mg jedanput na dan i da se ta korist povećava s povišenjem doze na 8 mg na dan. Nije bila opažena veća djelotvornost doze od 12 mg u usporedbi s dozom od 8 mg u ukupne populacije. Doza od 12 mg bila je korisna u nekih bolesnika koji su podnosili dozu od 8 mg i kada su imali nedostatan klinički odgovor na tu dozu. Klinički značajno smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo postiglo se već u drugom tjednu, kad su bolesnici dosegнули dnevnu dozu od 4 mg.

U kliničkim je ispitivanjima 1,7% do 5,8% bolesnika na perampanelu prestalo imati napadaje tijekom 3 mjeseca terapije održavanja u usporedbi s 0%–1,0% bolesnika na placebo.

Otvoreni produžetak ispitivanja

Devedeset i sedam posto bolesnika koji su završili randomizirana ispitivanja u bolesnika s parcijalnim napadajima bilo je uključeno u otvoreni produžetak ispitivanja (n=1186). Bolesnici iz randomiziranih ispitivanja bili su prebačeni na perampanel u roku od 16 tjedana, a potom je slijedilo dugo razdoblje održavanja (≥ 1 godine). Prosječna dnevna doza iznosila je 10,05 mg.

Primarno generalizirani toničko-klonički napadaji

Perampanel kao dodatna terapija u bolesnika u dobi od 12 i više godina s idiopatskom generaliziranom epilepsijom koji su imali primarno generalizirane toničko-kloničke napadaje bila je ustanovljena u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 332). Bolesnici koji su zadovoljavali kriterije na stabilnoj dozi od 1 do 3 antiepileptička lijeka koji su imali najmanje 3 primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom osmotjednog početnog razdoblja bili su randomizirani u skupinu koja je primala perampanel ili u skupinu koja je primala placebo. Populacija je uključivala 164 bolesnika (perampanel N=82, placebo N=82). Bolesnicima se titrirala doza tijekom četiri tjedna do ciljne doze od 8 mg na dan ili do najviše podnošljive doze, a potom su bili liječeni još dodatnih 13 tjedana zadnjom razinom doze postignutom na kraju razdoblja titracije. Ukupno razdoblje liječenja trajalo je 17 tjedana. Ispitivani lijek davao se jedanput na dan.

Stopa ispitanika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su imali 50% odgovora tijekom razdoblja terapije održavanja bila je značajno viša u skupini koja je primala

perampanel (58,0%) nego u skupini koja je primala placebo (35,8%), $P=0,0059$. Stopa ispitanika s 50% odgovora iznosila je 22,2% u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime, a 69,4% kad se perampanel davao u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji ne induciraju enzime. Mali je broj bolesnika liječenih perampanelom uzimao antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime ($n=9$). Medijan postotka promjene učestalosti primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja tijekom 28 dana u razdoblju titracije i terapije održavanja (kombinirano) u odnosu na razdoblje prije randomizacije bio je veći uz perampanel (-76,5%) nego uz placebo (-38,4%), $P<0,0001$. Tijekom 3 mjeseca terapije održavanja, 30,9% (25/81) bolesnika liječenih perampanelom u kliničkim ispitivanjima prestalo je imati primarno generalizirane toničko-kloničke napadaje u usporedbi s 12,3% (10/81) bolesnika koji su uzimali placebo.

Druge podvrste idiopatskih generaliziranih napadaja

Djelotvornost i sigurnost perampanela u bolesnika s miokloničkim napadajima nisu ustanovljene. Dostupni podaci nisu dovoljni da bi se mogao donijeti ikakav zaključak.

Djelotvornost perampanela u liječenju apsans napadaja nije dokazana.

U ispitivanju 332, u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su istovremeno imali miokloničke napadaje, potpuni prestanak napadaja postignut je u 16,7% (4/24) bolesnika koji su uzimali perampanel u usporedbi s 13,0% (3/23) bolesnika koji su uzimali placebo. U bolesnika s istovremeno prisutnim apsans napadajima, potpuni prestanak napadaja postignut je u 22,2% (6/27) bolesnika koji su uzimali perampanel u usporedbi s 12,1% (4/33) bolesnika koji su uzimali placebo. Prestanak svih napadaja postignut je u 23,5% (19/81) bolesnika koji su uzimali perampanel u usporedbi s 4,9% (4/81) bolesnika koji su uzimali placebo.

Faza otvorenog produžetka ispitivanja

Od 140 bolesnika koji su završili ispitivanje 332, 114 bolesnika (81,4%) ušlo je u fazu produžetka ispitivanja. Bolesnici iz randomiziranog ispitivanja bili su prebačeni na perampanel tijekom 6 tjedana nakon čega je uslijedilo dugotrajno razdoblje terapije održavanja (≥ 1 godine). U fazi produžetka ispitivanja, 73,7% (84/114) bolesnika imalo je modalnu dnevnu dozu perampanela veću od 4 do 8 mg na dan, a 16,7% (19/114) imalo je modalnu dnevnu dozu veću od 8 do 12 mg na dan. Smanjenje učestalosti primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja za najmanje 50% bilo je opaženo u 65,9% (29/44) bolesnika nakon 1 godine liječenja tijekom faze produžetka ispitivanja (u odnosu na njihovu početnu učestalost napadaja prije perampanela). Ovi su podaci bili sukladni onima za postotak promjene učestalosti napadaja i pokazali su da je stopa od 50% odgovora primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja bila općenito stabilna tijekom vremena od otprilike 26. tjedna pa sve do kraja 2. godine. Slični su rezultati dobiveni kad su se tijekom vremena procjenjivali svi napadaji i apsans napadaji naspram miokloničkih napadaja.

Prelazak na monoterapiju

U retrospektivnom ispitivanju kliničke prakse, 51 bolesnik s epilepsijom koji je primao perampanel kao dodatno liječenje prebačen je na monoterapiju perampanelom. Većina tih bolesnika imala je parcijalne napadaje u anamnezi. Od tih bolesnika, 14 bolesnika (27%) vraćeno je na dodatno liječenje tijekom sljedećih mjeseci. Od 34 bolesnika koja su praćena najmanje 6 mjeseci, 24 bolesnika (71%) ostalo je na monoterapiji perampanelom najmanje 6 mjeseci. Deset (10) bolesnika praćeno je najmanje 18 mjeseci, a od toga su 3 bolesnika (30%) ostala na monoterapiji perampanelom najmanje 18 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Fycompa u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u epilepsijama rezistentnim na liječenje (epileptički sindromi ovisno o lokalizaciji i dobi) (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece i adolescenata).

Tri glavna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3 uključila su 143 adolescenta u dobi između 12 i 18 godina. Rezultati u ovih adolescenata bili su slični onima opaženima u odrasle populacije.

Ispitivanje 332 uključilo je 22 adolescenta u dobi između 12 i 18 godina. Rezultati u ovih adolescenata bili su slični onima opaženima u odrasle populacije.

Provedeno je 19-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s fazom otvorenog produžetka (ispitivanje 235) kako bi se procijenili kratkotrajni učinci Fycompe na kognitivne sposobnosti (ciljni raspon doza od 8 do 12 mg jedanput na dan) kao dodatna terapija u 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) adolescentna bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina, s nezadovoljavajuće kontroliranim parcijalnim napadajima. Kognitivna funkcija procijenjena je prema t-rezultatu za opće kognitivno funkcioniranje (engl. *Global Cognition t-Score*) dobivenom u *Cognitive Drug Research* (CDR) sustavu testova za procjenu kognitivnih sposobnosti u kliničkim ispitivanjima, a taj rezultat je kompozitna vrijednost dobivena iz 5 domena kojima je procijenjena sposobnost usmjerenja pozornosti, održavanja pozornosti, kvaliteta epizodnog sekundarnog pamćenja, kvaliteta radnog pamćenja i brzina zapamćivanja. Srednja vrijednost promjene (SD) od početka ispitivanja pa do kraja dvostruko slijepog liječenja (19 tjedana) prema t-rezultatu dobivenom sustavom CDR testova za procjenu općeg kognitivnog funkcioniranja iznosila je 1,1 (7,14) u skupini koja je primala placebo i (minus) -1,0 (8,86) u skupini koja je primala perampanel, s razlikom između terapijskih skupina u srednjim vrijednostima procijenjenim metodom najmanjih kvadrata (95% CI) od (minus) -2,2 (-5,2; 0,8). Između terapijskih skupina nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,145$). Na početku ispitivanja t-rezultati za opće kognitivno funkcioniranje dobiveni sustavom CDR testova iznosili su 41,2 (10,7) za placebo i 40,8 (13,0) za perampanel. Za bolesnike koji su u otvorenom produžetku ispitivanja primali perampanel (n=112), srednja vrijednost promjene (SD) od početka ispitivanja do kraja otvorenog liječenja (52 tjedna) prema t-rezultatu za opće kognitivno funkcioniranje dobivenom sustavom CDR testova bila je (minus) -1,0 (9,91). To nije bilo statistički značajno ($p=0,96$). Poslije 52 tjedna liječenja perampanelom (n=114), učinak na rast kostiju nije opažen. Do 104. tjedna liječenja nisu opaženi učinci na težinu, visinu i spolni razvoj (n=114).

Provedeno je otvoreno, nekontrolirano ispitivanje (Ispitivanje 311) za procjenu odnosa izloženosti i djelotvornosti perampanela kao dodatne terapije u 180 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 4 do 11 godina) s neadekvatno kontroliranim parcijalnim napadajima ili primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima. Bolesnici su titrirani tijekom 11 tjedana na ciljanu dozu od 8 mg na dan ili maksimalno podnošljivu dozu (koja ne smije prelaziti 12 mg na dan) za bolesnike koji istovremeno ne uzimaju antiepileptičke lijekove koji induciraju CYP3A (karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin i fenitoin) ili 12 mg na dan ili maksimalno podnošljivu dozu (koja ne smije prelaziti 16 mg na dan) za bolesnike koji istovremeno uzimaju antiepileptički lijek koji inducira CYP3A. Doza perampanela postignuta na kraju titracije održavala se 12 tjedana (ukupno 23 tjedna izloženosti) u trenutku završetka glavnog ispitivanja. Bolesnici koji su ušli u fazu produžetka ispitivanja liječeni su dodatnih 29 tjedana uz ukupno trajanje izloženosti od 52 tjedna.

U bolesnika s parcijalnim napadajima (n = 148 bolesnika) medijan promjene učestalosti napadaja tijekom 28 dana bio je -40,1 %, stope odgovora od 50 % ili više bile su 46,6 % (n = 69/148) i stope bez napadaja nakon 23 tjedna liječenja perampanelom bili su 11,5 % (n = 17/148) za ukupne parcijalne napadaje. Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: n = 108 bolesnika, -69,4 %), stopa od 50 % odgovora (40. – 52. tjedan: 62,0 %, n = 67/108) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 13,0 %, n = 14/108) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom.

U podskupini bolesnika s parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom (n = 54 bolesnika) odgovarajuće vrijednosti bile su -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54), odnosno 18,5 % (n = 10/54) za sekundarno generalizirane toničko-kloničke napadaje. Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: n = 41 bolesnik, -73,8 %), stopa od 50 % odgovora (40. – 52. tjedan: 80,5 %, n = 33/41) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 24,4 %, n = 10/41) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom.

U bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (n = 22 bolesnika, s 19 bolesnika u dobi od 7 do < 12 godina i 3 bolesnika u dobi od 4 do < 7 godina) medijan promjene učestalosti napadaja tijekom 28 dana bio je -69,2 %, stope odgovora od 50 % ili više bile su 63,6 % (n = 14/22) i stopa bez napadaja bile su 54,5 % (n = 12/22). Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: n = 13 bolesnika, -100,0 %), stopa od 50 % odgovora

(40. – 52. tjedan: 61,5%, n = 8/13) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 38,5 %, n = 5/13) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom. Te rezultate treba uzeti u obzir s oprezom jer je broj bolesnika vrlo malen.

Slični rezultati dobiveni su u podskupini bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima idiopatske generalizirane epilepsije (IGE) (n = 19 bolesnika, sa 17 bolesnika u dobi od 7 do < 12 godina i 2 bolesnika u dobi od 4 do < 7 godina; odgovarajuće vrijednosti bile su -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) i 52,6 % (n = 10/19). Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: n = 11 bolesnika, -100,0 %), stopa od 50 % odgovora (40. – 52. tjedan: 54,5%, n = 6/11) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 36,4 %, n = 4/11) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom. Te rezultate treba uzeti u obzir s oprezom jer je broj bolesnika vrlo malen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika perampanela ispitana je u zdravih odraslih ispitanika (raspon dobi od 18 do 79 godina), u odraslih, djece i adolescenata s parcijalnim napadajima i primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, u odraslih s Parkinsonovom bolešću, odraslih s dijabetičkom neuropatijom, odraslih s multiplom sklerozom i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Apsorpcija

Perampanel se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, bez dokaza izrazitog metabolizma prvog prolaza. Istodobna primjena tableta perampanela s obrocima s visokim udjelom masti nije imao utjecaj na vršnu izloženost u plazmi (C_{max}) ili ukupnu izloženost (AUC_{0-inf}) perampanelu. Vrijednost t_{max} bila je dosegnuta s odgodom od približno 1 sata u usporedbi s vrijednošću postignutom mjerenjem natašte.

Distribucija

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da je perampanel približno 95% vezan za proteine plazme.

In vitro ispitivanja pokazuju da perampanel nije supstrat ili značajni inhibitor polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 i 1B3, prijenosnika organskih aniona (OAT) 1, 2, 3 i 4, prijenosnika organskih kationa (OCT) 1, 2, i 3, te efluksnih prijenosnika P-glikoproteina i proteina rezistencije na rak dojke (BCRP).

Biotransformacija

Perampanel se opsežno metabolizira putem primarne oksidacije te potom glukuronidacije. Metabolizam perampanela posredovan je primarno enzimom CYP3A na temelju rezultata kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika kojima je bio primijenjen radioaktivno označen perampanel te potkrijepljenih *in vitro* ispitivanjima upotrebom rekombinantnih ljudskih enzima CYP i mikrosoma ljudske jetre.

Nakon primjene radiološki označenog perampanela, u plazmi su bili pronađeni metaboliti perampanela samo u tragovima.

Eliminacija

Nakon primjene radiološki označene doze perampanela u 8 zdravih odraslih ili starijih ispitanika, približno 30% radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, a 70% u stolici. Radioaktivnost otkrivena u mokraći i stolici bila je primarno sastavljena od mješavine oksidativnih i konjugiranih metabolita. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka iz 19 ispitivanja faze I, prosječni $t_{1/2}$ perampanela bio je 105 sati. Kad se dozirao u kombinaciji s jakim induktorom CYP3A karbamazepinom, prosječni $t_{1/2}$ bio je 25 sati.

Linearnost/nelinearnost

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka iz dvadeset ispitivanja faze 1 u zdravih ispitanika koji su primali između 0,2 i 36 mg perampanela bilo u pojedinačnoj dozi ili u više doza, jednog ispitivanja faze 2 i pet ispitivanja faze 3 u bolesnika s parcijalnim napadajima koji su primali između 2 i 16 mg perampanela na dan i dva ispitivanja faze 3 u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su primali između 2 i 14 mg perampanela na dan pronađena je linearna veza između doze i koncentracije perampanela u plazmi.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika perampanela nakon jednokratne doze od 1 mg bila je procijenjena u 12 bolesnika s blagim (Child-Pugh A) i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) u usporedbi s 12 zdravih, demografski sličnih ispitanika. Prosječni prividni klirens nevezanog perampanela u bolesnika s blagim oštećenjem iznosio je 188 ml/min naspram 338 ml/min u sličnih kontrolnih ispitanika, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem iznosio je 120 ml/min nasuprot 392 ml/min u sličnih kontrolnih ispitanika. U usporedbi sa sličnim zdravim ispitanicima, $t_{1/2}$ bio je dulji u bolesnika s blagim oštećenjem (306 h naspram 125 h) i onih s umjerenim oštećenjem (295 h naspram 139 h).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika perampanela nije službeno procijenjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Perampanel se eliminira gotovo isključivo metabolizmom nakon čega slijedi brzo izlučivanje metabolita; u plazmi su opaženi metaboliti perampanela samo u tragovima. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima koji su imali klirens kreatinina u rasponu od 39 do 160 ml/min i primali perampanel u dozama do 12 mg na dan u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, klirens kreatinina nije utjecao na klirens perampanela. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su primali perampanel u dozi do 8 mg na dan u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, početni klirens kreatinina nije utjecao na klirens perampanela.

Spol

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima koji su primali perampanel u dozi do 12 mg na dan i bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su primali perampanel u dozi do 8 mg na dan u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, klirens perampanela u žena (0,54 l/h) bio je 18% niži nego u muškaraca (0,66 l/h).

Stariji (u dobi od 65 ili više godina)

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima (u rasponu dobi od 12 do 74 godine) i primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (u rasponu dobi od 12 do 58 godina) koji su primali perampanel u dozi do 8 ili 12 mg na dan u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, nije pronađen značajni učinak dobi na klirens perampanela. Smatra se da prilagodba doze u starijih osoba nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka od djece u dobi od 4 do 11 godina, adolescentnih bolesnika u dobi od ≥ 12 godina i odraslih bolesnika klirens perampanela povećavao se s porastom tjelesne težine. Stoga je potrebno prilagođavanje doze u djece u dobi od 4 do 11 godina tjelesne težine od < 30 kg (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanja interakcija lijekova

Procjena interakcija lijekova in vitro

Inhibicija enzima koji metaboliziraju lijekove

U mikrosomima ljudske jetre, perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) je imao slab inhibicijski učinak na CYP2C8 i UGT1A9 među glavnim jetrenim enzimima obitelji CYP i UGT.

Indukcija enzima koji metaboliziraju lijekove

U usporedbi s pozitivnim kontrolama (uključujući fenobarbital, rifampicin), ustanovljeno je da perampanel slabo inducira CYP2B6 (30 µmol/l) i CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) među glavnim jetrenim enzimima obitelji CYP i UGT u kulturi ljudskih hepatocita.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanjima učinaka na plodnost kod štakora, u ženki su bili primijećeni produljeni i nepravilni reproduktivni ciklusi pri maksimalnoj podnošljivoj dozi (30 mg/kg); međutim, ove promjene nisu utjecale na plodnost i rani embrionalni razvoj. Nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka.

Izlučivanje u mlijeko mjerilo se u štakora 10 dana nakon okota. Razine su postigle vršnu vrijednost nakon jednog sata i bile su 3,65 puta iznad razine u plazmi.

U ispitivanjima prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti na štakorima bile su opažene nenormalnosti kod koćenja i dojenja pri dozama toksičnima za majku, a u potomstva je broj mrtvorodenih mladunaca bio povećan. Bihevioralni i reproduktivni razvoj potomstva nije bio narušen, ali neki parametri fizičkog razvoja pojavili su se nešto kasnije, što je vjerojatno sekundarno farmakološkim učincima perampanela na središnji živčani sustav. Placentalni prijenos bio je relativno nizak; u fetusu je bilo otkriveno 0,09% ili manje primijenjene doze.

Neklinički podaci pokazuju da perampanel nije genotoksičan i nema kancerogeni potencijal. Primjena maksimalno podnošljivih doza štakorima i majmunima rezultirala je kliničkim znakovima središnjeg živčanog sustava temeljenim na farmakologiji i smanjila je krajnju tjelesnu težinu. Nije bilo kliničko-patoloških i patohistoloških promjena koje su se mogle izravno pripisati perampanelu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Fycompa 2 mg, 4 mg filmom obložene tablete

Jezgra

laktoza hidrat
nisko supstituirana hidroksipropilceluloza
povidon K-29/32
magnezijev stearat (E470b)

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

Jezgra

laktoza hidrat
nisko supstituirana hidroksipropilceluloza
povidon K-29/32
mikrokristalična celuloza
magnezijev stearat (E470b)

Fycompa 2 mg filmom obložene tablete

Film-ovojnica

hipromeloza 2910

talk

makrogol 8000

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

Fycompa 4 mg filmom obložene tablete

Film-ovojnica

hipromeloza 2910

talk

makrogol 8000

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

Fycompa 6 mg filmom obložene tablete

Film-ovojnica

hipromeloza 2910

talk

makrogol 8000

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

Fycompa 8 mg filmom obložene tablete

Film-ovojnica

hipromeloza 2910

talk

makrogol 8000

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

Fycompa 10 mg filmom obložene tablete

Film-ovojnica

hipromeloza 2910

talk

makrogol 8000

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)

Fycompa 12 mg filmom obložene tablete

Film-ovojnica

hipromeloza 2910

talk

makrogol 8000

titanijev dioksid (E171)

FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijski blisteri

Fycompa 2 mg filmom obložene tablete

Pakiranje od 7 samo za prvi tjedan doziranja, 28 i 98 tableta.

Fycompa 4 mg filmom obložene tablete

4 mg - pakiranje od 7, 28, 84 i 98 tableta

Fycompa 6 mg filmom obložene tablete

6 mg - pakiranje od 7, 28, 84 i 98 tableta

Fycompa 8 mg filmom obložene tablete

8 mg - pakiranje od 7, 28, 84 i 98 tableta

Fycompa 10 mg filmom obložene tablete

10 mg - pakiranje od 7, 28, 84 i 98 tableta

Fycompa 12 mg filmom obložene tablete

12 mg - pakiranje od 7, 28, 84 i 98 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Njemačka

e-mail: medinfo_de@eisai.net

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/776/001-023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 6. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 0,5 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 0,5 mg perampanela.

Jedna boca od 340 ml sadrži 170 mg perampanela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 175 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bijela do gotovo bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fycompa (perampanel) je indicirana za dodatno liječenje

- parcijalnih napadaja (engl. *partial-onset seizures, POS*) sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika u dobi od 4 godine i više.
- primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (PGTC) u bolesnika u dobi od 7 godina i više s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (IGE).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Fycompa se mora titrirati prema individualnom odgovoru bolesnika kako bi se pronašla optimalna ravnoteža između djelotvornosti i podnošljivosti.

Suspenzija perampanela uzima se peroralno jedanput na dan, u vrijeme odlaska na spavanje.

Može se uzimati s hranom ili bez nje, ali poželjno uvijek na isti način. Potreban je oprez kad se prelazi s tableta na primjenu suspenzije i obrnuto (vidjeti dio 5.2).

Liječnik treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu prema tjelesnoj težini i dozi.

Parcijalni napadaji

Pokazalo se da je perampanel u dozama od 4 mg na dan do 12 mg na dan učinkovita terapija kod parcijalnih napadaja.

U sljedećoj tablici sažeto se prikazuje preporučeno doziranje za odrasle, adolescente i djecu u dobi od navršene 4 godine nadalje. Više pojedinosti navedeno je ispod tablice.

	Odrasli/adolescenti (12 godina i više)	Djeca (4 – 11 godina), težine:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Preporučena početna doza	2 mg na dan (4 ml na dan)	2 mg na dan (4 ml na dan)	1 mg na dan (2 ml na dan)	1 mg na dan (2 ml na dan)
Titracija (postupna)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (2 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (2 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena doza održavanja	4 – 8 mg na dan (8 – 16 ml na dan)	4 – 8 mg na dan (8 – 16 ml na dan)	4 – 6 mg na dan (8 – 12 ml na dan)	2 – 4 mg na dan (4 – 8 ml na dan)
Titracija (postupna)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (2 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	0,5 mg na dan (1 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena maksimalna doza	12 mg na dan (24 ml na dan)	12 mg na dan (24 ml na dan)	8 mg na dan (16 ml na dan)	6 mg na dan (12 ml na dan)

Odrasli, adolescenti u dobi od ≥ 12 godina

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan (4 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (4 ml) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan (8 ml na dan) do 8 mg na dan (16 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan (16 ml na dan), doza se može povećavati za 2 mg na dan (4 ml na dan) do doze od 12 mg na dan (24 ml na dan). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (4 do 11 godina), težine ≥ 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan (4 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (4 ml na dan) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan (8 ml na dan) do 8 mg na dan (16 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan (16 ml na dan), doza se može povećavati za 2 mg na dan (4 ml na dan) do doze od 12 mg na dan (24 ml na dan). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (4 do 11 godina), težine 20 kg i < 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan (2 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (2 ml na dan) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan (8 ml na dan) do 6 mg na dan (12 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 6 mg na dan (12 ml na dan), doza se može povećavati za 1 mg na dan (2 ml na dan) do doze od 8 mg na dan (16 ml na dan). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (4 do 11 godina), težine < 20 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan (2 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (2 ml na dan) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 2 mg na dan (4 ml na dan) do 4 mg na dan (8 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 4 mg na dan (8 ml na dan), doza se može povećavati za 0,5 mg na dan (1 ml na dan).

dan) do doze od 6 mg na dan (12 ml na dan). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Primarno generalizirani toničko-klonički napadaji

Perampanel u dozi do 8 mg na dan pokazao se učinkovit kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

U sljedećoj tablici sažeto se prikazuje preporučeno doziranje za odrasle, adolescente i djecu od navršениh 7 godina nadalje. Više pojedinosti navedeno je ispod tablice.

	Odrasli/adolescenti (12 godina i više)	Djeca (7 – 11 godina), težine:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Preporučena početna doza	2 mg na dan (4 ml na dan)	2 mg na dan (4 ml na dan)	1 mg na dan (2 ml na dan)	1 mg na dan (2 ml na dan)
Titracija (postupna)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (2 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (2 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena doza održavanja	Do 8 mg na dan (do 16 ml na dan)	4 – 8 mg na dan (8 – 16 ml na dan)	4 – 6 mg na dan (8 – 12 ml na dan)	2 – 4 mg na dan (4 – 8 ml na dan)
Titracija (postupna)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	2 mg na dan (4 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	1 mg na dan (2 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)	0,5 mg na dan (1 ml na dan) (ne češće od tjednih intervala)
Preporučena maksimalna doza	12 mg na dan (24 ml na dan)	12 mg na dan (24 ml na dan)	8 mg na dan (16 ml na dan)	6 mg na dan (12 ml na dan)

Odrasli, adolescenti u dobi od ≥ 12 godina

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan (4 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (4 ml) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od najviše 8 mg na dan (16 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan (16 ml na dan), doza se može povisiti do 12 mg na dan (24 ml na dan), što može biti učinkovito u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine ≥ 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 2 mg na dan (4 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 2 mg (4 ml) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan (8 ml na dan) do 8 mg na dan (16 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 8 mg na dan (16 ml na dan), doza se može povećavati za 2 mg na dan (4 ml na dan) do doze od 12 mg na dan (24 ml na dan). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine 20 kg i < 30 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan (2 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (2 ml) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 4 mg na dan (8 ml na dan) do 6 mg na dan (12 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 6 mg na dan, doza se može povećavati za 1 mg na dan (2 ml na dan) do doze od 8 mg na dan (16 ml na dan). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine < 20 kg

Liječenje Fycompom treba započeti dozom od 1 mg na dan (2 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti, ta se doza može povećavati za 1 mg (2 ml) (bilo svaki tjedan, bilo svaka 2 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek kako je opisano niže) do doze održavanja od 2 mg na dan (4 ml na dan) do 4 mg na dan (8 ml na dan). Ovisno o kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti doze od 4 mg na dan (8 ml na dan), doza se može povećavati za 0,5 mg na dan (1 ml na dan) do doze od 6 mg na dan (12 ml na dan). Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji ne skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 2 tjedna. Bolesnicima koji istovremeno uzimaju lijekove koji skraćuju poluvijek perampanela (vidjeti dio 4.5) doza se ne smije titrirati u intervalima kraćim od 1 tjedna.

Ukidanje

Preporučuje se postupni prekid liječenja kako bi se minimalizirala mogućnost pojave napadaja uslijed ustezanja lijeka (engl. *rebound seizures*). Međutim, zbog dugog poluvijeka i posljedičnog sporog smanjivanja koncentracija u plazmi, primjena perampanela se može naglo prekinuti ako je to apsolutno potrebno.

Propuštene doze

Jedna propuštena doza: budući da perampanel ima dugi poluvijek, bolesnik treba pričekati i uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik propusti uzeti više od 1 doze u neprekinutom razdoblju kraćem od 5 poluvijekova (3 tjedna za bolesnike koji ne uzimaju antiepileptike koji induciraju metabolizam perampanela i 1 tjedan za bolesnike koji uzimaju antiepileptike koji induciraju metabolizam perampanela (vidjeti dio 4.5)), potrebno je razmotriti ponovni početak liječenja počevši od zadnje razine doze.

Ako bolesnik ne uzima perampanel u neprekinutom razdoblju duljem od 5 poluvijekova, preporučuje se slijediti gore navedene preporuke za početak primjene.

Stariji bolesnici (u dobi od 65 ili više godina)

Klinička ispitivanja Fycompe kod epilepsije nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 ili više godina da bi se moglo utvrditi imaju li oni drugačiji odgovor od mlađih bolesnika. Analiza podataka o sigurnosti primjene u 905 starijih bolesnika liječenih perampanelom (u dvostruko slijepim ispitivanjima provedenim u indikacijama koje nisu bile epilepsija) pokazala je da nema razlika u sigurnosnom profilu koje su povezane s dobi. U kombinaciji s nedostatkom razlika u izloženosti perampanelu povezanih s dobi, rezultati pokazuju da nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba. Perampanel treba primjenjivati s oprezom u starijih osoba, jer treba uzeti u obzir mogućnost interakcije lijekova u bolesnika koji uzimaju više različitih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Povećanja doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba temeljiti na kliničkom odgovoru i podnošljivosti. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, doziranje može započeti s 2 mg (4 ml). Bolesnike treba titrirati na temelju podnošljivosti i učinkovitosti povećavanjem doze za 2 mg (4 ml) u intervalima od najmanje 2 tjedna.

Doza perampanela u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem ne smije biti veća od 8 mg. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost perampanela nisu još ustanovljene u djece mlađe od 4 godine za indikaciju POS-a ili u djece mlađe od 7 godina za indikaciju PGTCs-a.

Način primjene

Fycompa je namijenjena za oralnu primjenu.

Priprema: Prije primjene, nastavak za utiskivanje u bocu (engl. *press-in-bottle adapter*, PIBA), priložen u kutiji s lijekom, treba se čvrsto umetnuti u vrat boce i tako ostati sve dok je boca u primjeni. Štrcaljku za usta treba umetnuti u nastavak i iz preokrenute boce izvući dozu. Bocu treba zatvoriti zatvaračem nakon svake upotrebe. Zatvarač dobro zatvara bocu kada je nastavak umetnut.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalna ideacija

Suicidalna ideacija i suicidalno ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i kod perampanela.

Stoga je bolesnike (djecu, adolescente i odrasle) potrebno pratiti zbog znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim skrbnicima) treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) povezane s liječenjem perampanelom, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i Stevens–Johnsonov sindrom (SJS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni (nepoznata učestalost, vidjeti dio 4.8).

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima, te ih pažljivo pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija.

Simptomi DRESS-a uobičajeno, ali ne isključivo, obuhvaćaju vrućicu, osip povezan s uključenošću drugog organskog sustava, limfadenopatiju, abnormalnosti u pretragama funkcije jetre i eozinofiliju. Važno je napomenuti da je moguća rana pojava reakcija preosjetljivosti, primjerice vrućice ili limfadenopatije, iako osip nije vidljiv.

Simptomi SJS-a uključuju tipično, ali ne isključivo, odvajanje kože (epidermalna nekroza / mjehur) < 10%, eritematsku kožu (konfluent), brzu progresiju, bolne atipične lezije nalik meti i/ili široko raširene purpurne makule ili veliki eritem (konfluent), bulozno/erozivno zahvaćanje više od 2 sluznice.

U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu perampanela i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik razvio ozbiljnu reakciju, kao što su SJS ili DRESS, na primjenu perampanela, za ovog se bolesnika ne smije ni u kojem trenutku ponovno započeti liječenje perampanelom.

Apsans i mioklonički napadaji

Apsans i mioklonički napadaji dvije su uobičajene vrste generaliziranih napadaja koje se često javljaju u bolesnika s IGE-om. Poznato je da drugi antiepileptici induciraju ili pogoršavaju te vrste napadaja. Bolesnike s miokloničkim napadajima i apsans napadajima treba pratiti tijekom liječenja Fycompom.

Poremećaji živčanog sustava

Perampanel može prouzročiti omaglicu i pospanost te stoga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima (vidjeti dio 4.7).

Hormonski kontraceptivi

Pri dozama od 12 mg na dan, Fycompa može smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije progestagenima; u takvim okolnostima preporučuju se dodatni nehormonski oblici kontracepcije za vrijeme uzimanja Fycompe (vidjeti dio 4.5).

Padovi

Čini se da postoji povećan rizik od padova, osobito u starijih bolesnika; nije jasno koji je razlog u podlozi.

Agresija, psihotični poremećaj

U bolesnika koji su primali terapiju perampanelom zabilježeni su slučajevi agresivnog, neprijateljskog i abnormalnog ponašanja. U bolesnika liječenih perampanelom u kliničkim ispitivanjima, agresija, ljutnja, razdražljivost i psihotični poremećaj zabilježeni su češće uz više doze. Ti su događaji većinom bili blagi ili umjereni i bolesnici su se oporavili spontano ili uz prilagodbu doze. Međutim, u nekih je bolesnika opažena pojava misli o ozljeđivanju drugih, fizičkom napadu ili prijeteće ponašanje (< 1% u kliničkim ispitivanjima perampanela). U bolesnika je zabilježena homicidalna ideacija. Bolesnicima i njihovim skrbnicima treba savjetovati da odmah upozore zdravstvenog radnika ako opaze značajne promjene u raspoloženju ili obrascima ponašanja. Ako se takvi simptomi pojave dozu perampanela treba smanjiti, a ako su simptomi teški, treba razmotriti prekidanje liječenja (vidjeti dio 4.2).

Moguća zloraba

Potreban je oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju zlorabu droga i takvog bolesnika treba pratiti zbog simptoma zlorabe perampanela.

Istovremena primjena antiepileptičkih lijekova koji induciraju CYP3A

Stope odgovora nakon dodavanja fiksnih doza perampanela bile su manje u bolesnika koji su istovremeno primali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzim CYP3A (karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin) u usporedbi sa stopama odgovora u bolesnika koji su istovremeno primali antiepileptičke lijekove koji ne induciraju enzime. Potrebno je pratiti odgovor bolesnika kad se prebacuju s jednog antiepileptičkog lijeka koji ne inducira enzime na drugi koji ih inducira i obrnuto. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, doza se može povećavati ili snižavati za 2 mg (vidjeti dio 4.2).

Istovremena primjena drugih lijekova (ne antiepileptičkih) koji induciraju ili inhibiraju citokrom P450

Kad se dodaju ili ukidaju lijekovi koji induciraju ili inhibiraju citokrom P450, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog podnošljivosti i kliničkog odgovora, budući da razine perampanela u plazmi mogu biti snižene ili povišene; može biti potrebno prilagoditi dozu perampanela sukladno tome.

Hepatotoksičnost

Prijavljeni su slučajevi hepatotoksičnosti (uglavnom povećani jetreni enzimi) s perampanelom u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima. Ako se uoči povišenje jetrenih enzima, treba razmotriti praćenje funkcije jetre.

Pomoćne tvari

Intolerancija na fruktozu

Fycompa sadrži sorbitol (E420); 1 ml lijeka Fycompa sadrži 175 mg sorbitola.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati lijek.

Potreban je oprez kada se Fycompa oralna suspenzija kombinira s drugim antiepileptičkim lijekovima koji sadrže sorbitol, jer kombinirani unos više od 1 grama sorbitola može utjecati na apsorpciju nekih lijek

Benzoatna kiselina (E210) i natrijev benzoat (E211)

Fycompa sadrži benzoatnu kiselinu (E210) i natrijev benzoat (E211); 1 ml lijeka Fycompa sadrži < 0,005 mg benzoatne kiseline i 1,1 mg natrijevog benzoata.

Benzoatna kiselina i benzoati mogu odvojiti bilirubin od albumina. Povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fycompa se ne smatra jakim induktorom ili inhibitorom citokroma P450 ili enzima UGT (vidjeti dio 5.2).

Hormonski kontraceptivi

U zdravih žena koje su tijekom 21 dana primale 12 mg (ali ne 4 mg ili 8 mg na dan) istovremeno s kombiniranim oralnim kontraceptivom, pokazalo se da Fycompa smanjuje izloženost levonorgestrelu (srednje vrijednosti C_{max} i AUC bile su smanjene za 40%). Fycompa od 12 mg nije utjecala na AUC etinilestradiola, dok je C_{max} etinilestradiola bio smanjen za 18%. Stoga se u žena kojima je potrebna Fycompa u dozi od 12 mg na dan mora uzeti u obzir mogućnost smanjene djelotvornosti hormonskih kontraceptiva koji sadrže progestagene i primjena dodatne pouzdane metode kontracepcije (intrauterini uložak, kondom) (vidjeti dio 4.4).

Interakcije između Fycompe i drugih antiepileptičkih lijekova

Moguće interakcije između Fycompe i drugih antiepileptičkih lijekova bile su procijenjene u kliničkim ispitivanjima. Pomoću populacijske farmakokinetičke analize objedinjenih podataka iz tri ispitivanja faze 3 u adolescentnih i odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima procijenjen je učinak Fycompe (do 12 mg jedanput na dan) na farmakokinetiku ostalih antiepileptika. U drugoj populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka iz dvadeset ispitivanja faze 1 u zdravih ispitanika, s Fycompom do 36 mg, te jednog ispitivanja faze 2 i šest ispitivanja faze 3 u pedijatrijskih, adolescentnih i odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima ili primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, s Fycompom do 16 mg jedanput na dan, procjenjivao se učinak istovremenog uzimanja antiepileptika na klirens perampanela. Učinak tih interakcija na prosječnu koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže sažeto je prikazan u sljedećoj tablici.

Istovremeno primijenjeni antiepileptici	Utjecaj antiepileptika na koncentraciju Fycompe	Utjecaj Fycompe na koncentraciju antiepileptika
karbamazepin	sniženje za 3 puta	<10% sniženje
klobazam	nema utjecaja	<10% sniženje
klonazepam	nema utjecaja	nema utjecaja
lamotrigin	nema utjecaja	<10% sniženje
levetiracetam	nema utjecaja	nema utjecaja
okskarbazepin	sniženje za 2 puta	35% povećanje ¹⁾
fenobarbital	20% sniženje	nema utjecaja
fenitoin	sniženje za 2 puta	nema utjecaja
topiramata	20% sniženje	nema utjecaja
valproatna kiselina	nema utjecaja	<10% sniženje
zonisamid	nema utjecaja	nema utjecaja

1) Aktivni metabolit monohidroksikarbazepin nije bio procijenjen.

Na temelju rezultata iz populacijske farmakokinetičke analize bolesnika s parcijalnim napadajima i bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima ukupni klirens Fycompe bio je povećan kad se primjenjivao s karbamazepinom (3 puta) i fenitoinom ili okskarbazepinom (2 puta), sve poznatim induktorima metaboličkih enzima (vidjeti dio 5.2). Taj se učinak mora uzeti u obzir i zbrinuti kad se ti antiepileptički lijekovi dodaju ili uklanjaju iz terapijskog režima bolesnika. Klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramata, zonisamid, klobazam, lamotrigin i valproatna kiselina nisu na klinički značajan način utjecali na klirens Fycompe.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima Fycompa nije imala klinički važan utjecaj na klirens klonazepama, levetiracetama, fenobarbitala, fenitoina, topiramata, zonisamida, karbamazepina, klobazama, lamotrigina i valproatne kiseline pri najvišim ispitanim dozama perampanela (12 mg na dan).

Perampanel smanjuje klirens okskarbazepina za 26%. Enzim reduktaza u citosolu brzo metabolizira okskarbazepin do aktivnog metabolita, monohidroksikarbazepina. Učinak perampanela na koncentracije monohidroksikarbazepina nije poznat.

Perampanel se dozira do postizanja kliničkog učinka bez obzira na druge antiepileptike.

Učinak perampanela na supstrate CYP3A

U zdravih je ispitanika Fycompa (6 mg jedanput na dan tijekom 20 dana) smanjio AUC midazolama za 13%. Ne može se isključiti veće smanjenje izloženosti midazolamu (ili drugim osjetljivim supstratima CYP3A) kod viših doza Fycompe.

Učinak induktora citokroma P450 na farmakokinetiku perampanela

Očekuje se da će jaki induktori citokroma P450, kao što su rifampicin i gospina trava, smanjiti koncentracije perampanela, te se u njihovoj prisutnosti ne isključuje mogućnost povišenih koncentracija reaktivnih metabolita u plazmi. Pokazalo se da felbamat smanjuje koncentracije nekih lijekova i da može smanjiti i koncentracije perampanela.

Učinak inhibitora citokroma P450 na farmakokinetiku perampanela

U zdravih je ispitanika inhibitor CYP3A4 ketokonazol (400 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećao AUC perampanela za 20% i produljio poluvijek perampanela za 15% (67,8 sati naspram 58,4 sati). Veći se učinci ne mogu isključiti kad se perampanel kombinira s inhibitorom CYP3A čiji je poluvijek dulji od poluvijeka ketokonazola ili kad se inhibitor daje tijekom duljeg trajanja liječenja.

Levodopa

U zdravih ispitanika, Fycompa (4 mg jedanput na dan tijekom 19 dana) nije imala učinka na C_{max} ili AUC levodope.

Alkohol

Kako se pronašlo u ispitivanju farmakodinamičkih interakcija u zdravih ispitanika, učinci perampanela na aktivnosti koje zahtijevaju budnost i brzinu, kao što je sposobnost upravljanja vozilima, bili su aditivni ili supraaditivni učincima samog alkohola. Višekratne doze perampanela od 12 mg na dan povisile su razine ljutnje, smetenosti i depresije, kako se procijenilo pomoću ocjenske ljestvice profila stanja raspoloženja s 5 stupnjeva (vidjeti dio 5.1). Ti se učinci također mogu vidjeti kad se Fycompa primjenjuje u kombinaciji s drugim depresivima središnjeg živčanog sustava (SZS).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi adolescentnih bolesnika u dobi od 12 i više godina i djece u dobi od 4 do 11 godina nije bilo zamjetnih razlika u usporedbi s odraslom populacijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Fycompa se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim kad je to jasno neophodno. Fycompa može smanjiti djelotvornosti hormonskih kontraceptiva koji sadrže progestagene. Stoga se preporučuje dodatni nehormonski oblik kontraceptiva (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Podaci o primjeni perampanela u trudnica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke u štakora ili kunića, ali opažena je embriotoksičnost u štakora pri dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Fycompa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja u ženki štakora tijekom laktacije pokazala su da se perampanel i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko životinja (za detalje vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se perampanel u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Fycompa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima učinaka na plodnost u štakora, u ženki su opaženi produljeni i neredoviti reproduktivni ciklusi kod visokih doza (30 mg/kg); međutim, te promjene nisu utjecale na plodnost i rani embrionalni razvoj. Nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3). Učinak perampanela na plodnost u ljudi nije ustanovljen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fycompa umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Perampanel može prouzročiti omaglicu i pospanost pa stoga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima, ne rukuju složenim strojevima i ne upuštaju se u druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne sazna utječe li perampanel na njihovu sposobnost obavljanja takvih zadataka (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U svim kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima u bolesnika s parcijalnim napadajima, perampanel je primalo 1639 bolesnika od kojih je 1147 bilo liječeno 6 mjeseci, a 703 dulje od 12 mjeseci.

U kontroliranom i nekontroliranom ispitivanju u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, od 114 bolesnika koji su primali perampanel, njih 68 bilo je liječeno 6 mjeseci, a 36 dulje od 12 mjeseci.

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja:

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s parcijalnim napadajima, stopa prekida liječenja zbog nuspojave iznosila je 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) i 13,7% (35/255) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala perampanel u preporučenim dozama od 4 mg, 8 mg odnosno 12 mg na dan te 1,4% (6/442) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo.

Nuspojave koje su najčešće ($\geq 1\%$ u cijeloj skupini koja je uzimala perampanel i više nego placebo) dovele do prekida liječenja bile su omaglica i pospanost.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, stopa prekida liječenja zbog nuspojave iznosila je 4,9% (4/81) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala perampanel u dozi od 8 mg i 1,2% (1/82) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo. Nuspojava koja je najčešće dovela do prekida liječenja ($\geq 2\%$ u skupini koja je primala perampanel i više nego u skupini koja je primala placebo) bila je omaglica.

Primjena nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR) povezane s liječenjem perampanelom, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj tablici, nuspojave koje su bile prepoznate na temelju pregleda cijele baze sigurnosnih podataka iz kliničkih ispitivanja Fycompe navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Primijenila se sljedeća konvencija za klasifikaciju nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane		oslabljen apetit pojačan apetit		
Psihijatrijski poremećaji		agresija ljutnja anksioznost stanje konfuzije	suicidalna ideacija pokušaj samoubojstva halucinacije psihotični poremećaj	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	omaglica somnia	ataksija dizartrija poremećaj ravnoteže razdražljivost		
Poremećaji oka		diplopija zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta		vrtočnica		
Poremećaji probavnog sustava		mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)* Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima		
Opći poremećaji		smetnje hoda umor		
Pretrage		povećanje tjelesne težine		
Ozljede, otrovanja i proceduralne komplikacije		pad		

* Vidjeti dio 4.4

Pedijatrijska populacija

Na temelju baze podataka o 196 adolescenata izloženih perampanelu u dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima zbog parcijalnih napadaja i primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, ukupni profil sigurnosti primjene u adolescenata bio je sličan onome u odraslih, osim za agresiju, koja je bila opažena češće u adolescenata nego u odraslih.

Na temelju baze podataka o 180 pedijatrijskih bolesnika izloženih perampanelu u multicentričnom otvorenom kliničkom ispitivanju, ukupni profil sigurnosti primjene u djece bio je sličan onome utvrđenom za adolescente i odrasle, osim za somnolenciju, razdražljivost, agresiju agitaciju, koje su bile opažene češće u pedijatrijskom ispitivanju u usporedbi s ispitivanjima u adolescenata i odraslih.

Dostupni podaci o djeci nisu ukazali na klinički značajne učinke perampanela na parametre rasta i razvoja, uključujući tjelesnu težinu, visinu, rad štitnjače, inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1), razinu kognitivnog funkcioniranja (prema procjeni pomoću rasporeda Aldenkamp-Bakerove neuropsihološke procjene [engl. *Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule*, ABNAS]), ponašanje (prema procjeni pomoću Kontrolnog popisa za ponašanje djece [engl. *Child Behavior Checklist*, CBCL]) i spretnosti (prema procjeni pomoću testa Lafayetteovom pločom s utorima [engl. *Lafayette Grooved Pegboard Test*, LGPT]). Međutim, dugoročni učinci [dulji od 1 godine] na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju i pubertet u djece ostaju nepoznati.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hotimičnog i slučajnog predoziranja u pedijatrijskih bolesnika, dozama perampanela do 36 mg te u odraslih bolesnika dozama do 300 mg. Opažene nuspojave uključivale su promijenjeni mentalni status, agitaciju, agresivno ponašanje, komu i smanjenu razinu svijesti. Bolesnici su se oporavili bez posljedica.

Ne postoji dostupan specifični antidot za učinke perampanela.

Indicirana je opća potporna skrb uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. S obzirom na to da perampanel ima dugi poluvijek, njegovi učinci mogu dugo trajati. Zbog niskog bubrežnog klirensa, posebne intervencije poput forsirane diureze, dijalize ili hemoperfuzije najvjerojatnije neće biti korisne.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX22

Mehanizam djelovanja

Perampanel je prvi u klasi selektivnih, nekompetitivnih antagonista ionotropnog glutamatnog receptora α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionatne kiseline (AMPA) na postsinaptičkim neuronima. Glutamat je primarni ekscitacijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu i uključen je u brojne neurološke poremećaje uzrokovane pretjeranom neuronskom ekscitacijom. Aktivacija AMPA receptora glutatomom smatra se zaslužnom za glavninu brzo ekscitacijskog sinaptičkog prijenosa u mozgu. U ispitivanjima *in vitro* perampanel se nije natjecao s AMPA za vezanje na AMPA receptor, ali su vezanje perampanela istisnuli nekompetitivni antagonisti AMPA receptora, što pokazuje da je perampanel nekompetitivni antagonist AMPA receptora. *In vitro* je perampanel inhibirao povećanje unutarstaničnog kalcija koje inducira AMPA (ali ne ono koje inducira NMDA). *In vivo* je perampanel značajno produljio latenciju napadaja u modelu napadaja induciranih AMPA-om.

Točan mehanizam kojim perampanel iskazuje svoje antiepileptičke učinke u ljudi tek treba razjasniti.

Farmakodinamički učinci

Provedena je farmakokinetičko-farmakodinamička analiza (djelotvornosti) objedinjenih podataka iz 3 ispitivanja djelotvornosti kod parcijalnih napadaja. Uz to, provedena je farmakokinetičko-farmakodinamička analiza (djelotvornosti) u jednom ispitivanju djelotvornosti kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. U obje analize, izloženost perampanelu korelira sa smanjenjem učestalosti napadaja.

Psihomotorna sposobnost

Jednokratne i višekratne doze od 8 mg i 12 mg narušile su psihomotornu sposobnost zdravih dobrovoljaca ovisno o dozi. Učinci perampanela na složene zadatke, kao što je sposobnost upravljanja vozilima, bili su aditivni ili supraaditivni štetnim učincima alkohola. Psihomotorna se sposobnost, prema testovima, vratila na početnu razinu unutar 2 tjedna od prestanka doziranja perampanela.

Kognitivna funkcija

Ispitivanjem učinaka perampanela na budnost i pamćenje pomoću standardne baterije testova u zdravih dobrovoljaca nisu pronađeni nikakvi učinci perampanela nakon jednokratnih i višekratnih doza do 12 mg na dan.

U placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u adolescentnih bolesnika, prema rezultatu za opće kognitivno funkcioniranje (engl. *Global Cognition Score*) mjereno pomoću *Cognitive Drug Research* (CDR) sustava testova za ispitivanje kognitivne sposobnosti u kliničkim ispitivanjima, nisu opažene značajne promjene u kognitivnim sposobnostima uz perampanel u odnosu na placebo. U otvorenom produžetku ispitivanja nisu opažene značajne promjene u rezultatu dobivenom sustavom CDR testova nakon 52 tjedna liječenja perampanelom (vidjeti dio 5.1 Pedijatrijska populacija).

U otvorenom nekontroliranom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika nisu primijećene klinički značajne promjene kognitivnog funkcioniranja u odnosu na početne vrijednosti, mjereno ABNAS-om, nakon dodatne terapije perampanelom (vidjeti dio 5.1 Pedijatrijska populacija).

Budnost i raspoloženje

Razina budnosti (pobuđenosti) u zdravih ispitanika koji su primali doze perampanela od 4 do 12 mg na dan snižavala se ovisno o dozi. Raspoloženje se pogoršalo samo nakon primjene doze od 12 mg na dan; promjene raspoloženja bile su male i odražavale su opće sniženje budnosti. Višekratna primjena perampanela u dozi od 12 mg na dan također je pojačala učinke alkohola na pozornost i budnost i povisila razinu ljutnje, smetenosti i depresije, kako je procijenjeno pomoću ocjenske ljestvice za procjenu stanja raspoloženja s 5 stupnjeva.

Elektrofiziologija srca

Perampanel nije produžio QTc interval kad se primjenjivao svakodnevno u dozama do 12 mg na dan i nije imao učinke povezane s dozom niti klinički važne učinke na trajanje QRS kompleksa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Parcijalni napadaji

Djelotvornost perampanela u parcijalnim napadajima bila je ustanovljena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja dodatne terapije u trajanju od 19 tjedana u odraslih i adolescentnih bolesnika. Bolesnici su imali parcijalne napadaje sa ili bez sekundarne generalizacije koji se nisu mogli odgovarajuće kontrolirati jednim do tri istovremeno primijenjena antiepileptika. Tijekom 6-tjednog početnog razdoblja, bolesnici su trebali imati više od pet napadaja, a razdoblje bez napadaja nije smjelo biti dulje od 25 dana. Prosječno trajanje epilepsije u bolesnika u ta tri ispitivanja iznosilo je približno 21,06 godina. Između 85,3% i 89,1% bolesnika uzimalo je istovremeno dva do tri antiepileptika sa ili bez istovremene stimulacije vagusnog živca.

Dva ispitivanja (ispitivanja 304 i 305) uspoređivala su doze perampanela od 8 i 12 mg na dan s placebom, dok je treće ispitivanje (ispitivanje 306) uspoređivalo doze perampanela od 2, 4 i 8 mg na dan s placebom. U sva tri ispitivanja, nakon 6-tjednog početnog razdoblja tijekom kojeg se odredila osnovna učestalost napadaja prije randomizacije, bolesnici su bili randomizirani i titrirani do nasumično dodijeljene doze. Tijekom faze titracije u sva tri ispitivanja, liječenje je bilo započeto dozom od 2 mg na dan koja se povisivala za 2 mg na dan do ciljne doze. Bolesnici koji su imali nepodnošljive štetne događaje mogli su ostati na istoj dozi ili im se doza mogla sniziti na prethodnu podnošljivu dozu. U sva tri ispitivanja, faza titracije bila je praćena fazom održavanja koja je trajala 13 tjedana, tijekom koje su bolesnici trebali ostati na stabilnoj dozi perampanela.

Stope ispitanika s 50%-tnim odgovorom u sva tri ispitivanja zajedno iznosile su 19% uz placebo, 29% uz 4 mg, 35% uz 8 mg i 35% uz 12 mg. Statistički značajan učinak na smanjenje učestalosti napadaja tijekom 28 dana (početna faza do faze liječenja) opažen je uz liječenje perampanelom u dozi od 4 mg na dan (ispitivanje 306), 8 mg na dan (ispitivanja 304, 305 i 306) i 12 mg na dan (ispitivanja 304 i 305) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Stope bolesnika s 50%-tnim odgovorom u skupinama koje su primale doze od 4 mg, 8 mg i 12 mg iznosile su 23,0%, 31,5% odnosno 30,0% kad

se perampanel davao u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime te 33,3%, 46,5% odnosno 50,0% kad se perampanel davao u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji ne induciraju enzime. Ova ispitivanja pokazuju da je primjena perampanela jedanput na dan u dozi od 4 mg do 12 mg bila značajno djelotvornija kao dodatno liječenje u ove populacije nego što je to bio placebo.

Podaci iz placebo kontroliranih ispitivanja pokazuju da se poboljšanje kontrole napadaja opaža kod doze perampanela od 4 mg jedanput na dan i da se ta korist povećava s povišenjem doze na 8 mg na dan. Nije bila opažena veća djelotvornost doze od 12 mg u usporedbi s dozom od 8 mg u ukupne populacije. Doza od 12 mg bila je korisna u nekih bolesnika koji su podnosili dozu od 8 mg i kada su imali nedostatan klinički odgovor na tu dozu. Klinički značajno smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo postiglo se već u drugom tjednu, kad su bolesnici dosegli dnevnu dozu od 4 mg.

U kliničkim je ispitivanjima 1,7% do 5,8% bolesnika na perampanelu prestalo imati napadaje tijekom 3 mjeseca terapije održavanja u usporedbi s 0%–1,0% bolesnika na placebo.

Otvoreni produžetak ispitivanja

Devedeset i sedam posto bolesnika koji su završili randomizirana ispitivanja u bolesnika s parcijalnim napadajima bilo je uključeno u otvoreni produžetak ispitivanja (n=1186). Bolesnici iz randomiziranih ispitivanja bili su prebačeni na perampanel u roku od 16 tjedana, a potom je slijedilo dugo razdoblje održavanja (≥ 1 godine). Prosječna dnevna doza iznosila je 10,05 mg.

Primarno generalizirani toničko-klonički napadaji

Perampanel kao dodatna terapija u bolesnika u dobi od 12 i više godina s idiopatskom generaliziranom epilepsijom koji su imali primarno generalizirane toničko-kloničke napadaje bila je ustanovljena u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 332). Bolesnici koji su zadovoljavali kriterije na stabilnoj dozi od 1 do 3 antiepileptička lijeka koji su imali najmanje 3 primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom osmotjednog početnog razdoblja bili su randomizirani u skupinu koja je primala perampanel ili u skupinu koja je primala placebo. Populacija je uključivala 164 bolesnika (perampanel N=82, placebo N=82). Bolesnicima se titrirala doza tijekom četiri tjedna do ciljne doze od 8 mg na dan ili do najviše podnošljive doze, a potom su bili liječeni još dodatnih 13 tjedana zadnjom razinom doze postignutom na kraju razdoblja titracije. Ukupno razdoblje liječenja trajalo je 17 tjedana. Ispitivani lijek davao se jedanput na dan.

Stopa ispitanika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su imali 50% odgovora tijekom razdoblja terapije održavanja bila je značajno viša u skupini koja je primala perampanel (58,0%) nego u skupini koja je primala placebo (35,8%), $P=0,0059$. Stopa ispitanika s 50% odgovora iznosila je 22,2% u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime, a 69,4% kad se perampanel davao u kombinaciji s antiepileptičkim lijekovima koji ne induciraju enzime. Mali je broj bolesnika liječenih perampanelom uzimao antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime (n=9). Medijan postotka promjene učestalosti primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja tijekom 28 dana u razdoblju titracije i terapije održavanja (kombinirano) u odnosu na razdoblje prije randomizacije bio je veći uz perampanel (-76,5%) nego uz placebo (-38,4%), $P<0,0001$. Tijekom 3 mjeseca terapije održavanja, 30,9% (25/81) bolesnika liječenih perampanelom u kliničkim ispitivanjima prestalo je imati primarno generalizirane toničko-kloničke napadaje u usporedbi s 12,3% (10/81) bolesnika koji su uzimali placebo.

Druge podvrste idiopatskih generaliziranih napadaja

Djelotvornost i sigurnost perampanela u bolesnika s miokloničkim napadajima nisu ustanovljene. Dostupni podaci nisu dovoljni da bi se mogao donijeti ikakav zaključak.

Djelotvornost perampanela u liječenju apsans napadaja nije dokazana.

U ispitivanju 332, u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su istovremeno imali miokloničke napadaje, potpuni prestanak napadaja postignut je u 16,7% (4/24) bolesnika koji su uzimali perampanel u usporedbi s 13,0% (3/23) bolesnika koji su uzimali placebo. U bolesnika s istovremeno prisutnim apsans napadajima, potpuni prestanak napadaja postignut je u 22,2% (6/27) bolesnika koji su uzimali perampanel u usporedbi s 12,1% (4/33) bolesnika koji su

uzimali placebo. Prestanak svih napadaja postignut je u 23,5% (19/81) bolesnika koji su uzimali perampanel u usporedbi s 4,9% (4/81) bolesnika koji su uzimali placebo.

Faza otvorenog produžetka ispitivanja

Od 140 bolesnika koji su završili ispitivanje 332, 114 bolesnika (81,4%) ušlo je u fazu produžetka ispitivanja. Bolesnici iz randomiziranog ispitivanja bili su prebačeni na perampanel tijekom 6 tjedana nakon čega je uslijedilo dugotrajno razdoblje terapije održavanja (≥ 1 godine). U fazi produžetka ispitivanja, 73,7% (84/114) bolesnika imalo je modalnu dnevnu dozu perampanela veću od 4 do 8 mg na dan, a 16,7% (19/114) imalo je modalnu dnevnu dozu veću od 8 do 12 mg na dan. Smanjenje učestalosti primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja za najmanje 50% bilo je opaženo u 65,9% (29/44) bolesnika nakon 1 godine liječenja tijekom faze produžetka ispitivanja (u odnosu na njihovu početnu učestalost napadaja prije perampanela). Ovi su podaci bili sukladni onima za postotak promjene učestalosti napadaja i pokazali su da je stopa od 50% odgovora primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja bila općenito stabilna tijekom vremena od otprilike 26. tjedna pa sve do kraja 2. godine. Slični su rezultati dobiveni kad su se tijekom vremena procjenjivali svi napadaji i apsans napadaji naspram miokloničkih napadaja.

Prelazak na monoterapiju

U retrospektivnom ispitivanju kliničke prakse, 51 bolesnik s epilepsijom koji je primao perampanel kao dodatno liječenje prebačen je na monoterapiju perampanelom. Većina tih bolesnika imala je parcijalne napadaje u anamnezi. Od tih bolesnika, 14 bolesnika (27%) vraćeno je na dodatno liječenje tijekom sljedećih mjeseci. Od 34 bolesnika koja su praćena najmanje 6 mjeseci, 24 bolesnika (71%) ostalo je na monoterapiji perampanelom najmanje 6 mjeseci. Deset (10) bolesnika praćeno je najmanje 18 mjeseci, a od toga su 3 bolesnika (30%) ostala na monoterapiji perampanelom najmanje 18 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Fycompa u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u epilepsijama rezistentnim na liječenje (epileptički sindromi ovisno o lokalizaciji i dobi) (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u djece i adolescenata).

Tri glavna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3 uključila su 143 adolescenata u dobi između 12 i 18 godina. Rezultati u ovih adolescenata bili su slični onima opaženima u odrasle populacije.

Ispitivanje 332 uključilo je 22 adolescenata u dobi između 12 i 18 godina. Rezultati u ovih adolescenata bili su slični onima opaženima u odrasle populacije.

Provedeno je 19-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s fazom otvorenog produžetka (ispitivanje 235) kako bi se procijenili kratkotrajni učinci Fycompe na kognitivne sposobnosti (ciljni raspon doza od 8 do 12 mg jedanput na dan) kao dodatna terapija u 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) adolescentna bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina, s nezadovoljavajuće kontroliranim parcijalnim napadajima. Kognitivna funkcija procijenjena je prema t-rezultatu za opće kognitivno funkcioniranje (engl. *Global Cognition t-Score*) dobivenom u *Cognitive Drug Research* (CDR) sustavu testova za procjenu kognitivnih sposobnosti u kliničkim ispitivanjima, a taj rezultat je kompozitna vrijednost dobivena iz 5 domena kojima je procijenjena sposobnost usmjerenja pozornosti, održavanja pozornosti, kvaliteta epizodnog sekundarnog pamćenja, kvaliteta radnog pamćenja i brzina zapamćivanja. Srednja vrijednost promjene (SD) od početka ispitivanja pa do kraja dvostruko slijepog liječenja (19 tjedana) prema t-rezultatu dobivenom sustavom CDR testova za procjenu općeg kognitivnog funkcioniranja iznosila je 1,1 (7,14) u skupini koja je primala placebo i (minus) -1,0 (8,86) u skupini koja je primala perampanel, s razlikom između terapijskih skupina u srednjim vrijednostima procijenjenim metodom najmanjih kvadrata (95% CI) od (minus) -2,2 (-5,2; 0,8). Između terapijskih skupina nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,145$). Na početku ispitivanja t-rezultati za opće kognitivno funkcioniranje dobiveni sustavom CDR testova iznosili su 41,2 (10,7) za placebo i 40,8 (13,0) za perampanel. Za bolesnike koji su u otvorenom produžetku ispitivanja primali perampanel (n=112), srednja vrijednost promjene (SD) od početka

ispitivanja do kraja otvorenog liječenja (52 tjedna) prema t-rezultatu za opće kognitivno funkcioniranje dobivenom sustavom CDR testova bila je (minus) -1,0 (9,91). To nije bilo statistički značajno ($p=0,96$). Poslije 52 tjedna liječenja perampanelom ($n=114$), učinak na rast kostiju nije opažen. Do 104. tjedna liječenja nisu opaženi učinci na težinu, visinu i spolni razvoj ($n=114$).

Provedeno je otvoreno, nekontrolirano ispitivanje (Ispitivanje 311) za procjenu odnosa izloženosti i djelotvornosti perampanela kao dodatne terapije u 180 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 4 do 11 godina) s neadekvatno kontroliranim parcijalnim napadajima ili primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima. Bolesnici su titrirani tijekom 11 tjedana na ciljanu dozu od 8 mg na dan ili maksimalno podnošljivu dozu (koja ne smije prelaziti 12 mg na dan) za bolesnike koji istovremeno ne uzimaju antiepileptičke lijekove koji induciraju CYP3A (karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin i fenitoin) ili 12 mg na dan ili maksimalno podnošljivu dozu (koja ne smije prelaziti 16 mg na dan) za bolesnike koji istovremeno uzimaju antiepileptički lijek koji inducira CYP3A. Doza perampanela postignuta na kraju titracije održavala se 12 tjedana (ukupno 23 tjedna izloženosti) u trenutku završetka glavnog ispitivanja. Bolesnici koji su ušli u fazu produžetka ispitivanja liječeni su dodatnih 29 tjedana uz ukupno trajanje izloženosti od 52 tjedna.

U bolesnika s parcijalnim napadajima ($n = 148$ bolesnika) medijan promjene učestalosti napadaja tijekom 28 dana bio je -40,1 %, stope odgovora od 50 % ili više bile su 46,6 % ($n = 69/148$) i stope bez napadaja nakon 23 tjedna liječenja perampanelom bili su 11,5 % ($n = 17/148$) za ukupne parcijalne napadaje. Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: $n = 108$ bolesnika, -69,4 %), stopa od 50 % odgovora (40. – 52. tjedan: 62,0 %, $n = 67/108$) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 13,0 %, $n = 14/108$) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom.

U podskupini bolesnika s parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom odgovarajuće vrijednosti bile su -58,7 %, 64,8 % ($n = 35/54$), odnosno 18,5 % ($n = 10/54$) za sekundarno generalizirane toničko-kloničke napadaje. Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: $n = 41$ bolesnik, -73,8 %), stopa od 50 % odgovora (40. – 52. tjedan: 80,5%, $n = 33/41$) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 24,4 %, $n = 10/41$) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom.

U bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima ($n = 22$ bolesnika, s 19 bolesnika u dobi od 7 do < 12 godina i 3 bolesnika u dobi od 4 do < 7 godina) medijan promjene učestalosti napadaja tijekom 28 dana bio je -69,2 %, stope odgovora od 50 % ili više bile su 63,6 % ($n = 14/22$) i stopa bez napadaja bile su 54,5 % ($n = 12/22$). Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: $n = 13$ bolesnika, -100,0 %), stopa od 50 % odgovora (40. – 52. tjedan: 61,5%, $n = 8/13$) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 38,5 %, $n = 5/13$) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom. Te rezultate treba uzeti u obzir s oprezom jer je broj bolesnika vrlo malen.

Slični rezultati dobiveni su u podskupini bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima idiopatske generalizirane epilepsije (IGE) ($n = 19$ bolesnika, sa 17 bolesnika u dobi od 7 do < 12 godina i 2 bolesnika u dobi od 4 do < 7 godina; odgovarajuće vrijednosti bile su -56,5 %, 63,2 % ($n = 12/19$) i 52,6 % ($n = 10/19$). Učinci liječenja na medijan smanjenja učestalosti napadaja (40. – 52. tjedan: $n = 11$ bolesnika, -100,0 %), stopa od 50 % odgovora (40. – 52. tjedan: 54,5%, $n = 6/11$) i stopa bez napadaja (40. – 52. tjedan: 36,4 %, $n = 4/11$) održani su nakon 52 tjedna liječenja perampanelom. Te rezultate treba uzeti u obzir s oprezom jer je broj bolesnika vrlo malen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika perampanela ispitana je u zdravih odraslih ispitanika (raspon dobi od 18 do 79 godina), u odraslih, djece i adolescenata s parcijalnim napadajima i primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, u odraslih s Parkinsonovom bolešću, odraslih s dijabetičkom neuropatijom, odraslih s multiplom sklerozom i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Apsorpcija

Perampanel se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, bez dokaza izrazitog metabolizma prvog prolaza.

Uzet natašte, 1 mg oralne suspenzije perampanela bioekvivalent je 1 mg perampanela u tabletama. Kada se jedna doza od 12 mg obiju formulacija primijeni uz obrok s visokim udjelom masti, u usporedbi s formulacijom u tabletama oralna suspenzija perampanela dosegne ekvivalentnu vrijednost za AUC_{0-inf} , približno 23% niži C_{max} te vršnu izloženost (t_{max}) s odgodom od 2 sata. Međutim, analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da su u simuliranim uvjetima izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti C_{max} i $AUC_{(0-24h)}$ oralne suspenzije perampanela bile bioekvivalentne formulaciji u tabletama i natašte i u sitom stanju.

Kada se primjenjuje uz obrok s visokim udjelom masti, vrijednosti za C_{max} i AUC_{0-inf} jedne doze oralne suspenzije perampanela od 12 mg bile su približno 22% odnosno 13% niže u usporedbi s onima dobivenim mjerenjem natašte.

Distribucija

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da je perampanel približno 95% vezan za proteine plazme.

In vitro ispitivanja pokazuju da perampanel nije supstrat ili značajni inhibitor polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 i 1B3, prijenosnika organskih aniona (OAT) 1, 2, 3 i 4, prijenosnika organskih kationa (OCT) 1, 2, i 3, te efluksnih prijenosnika P-glikoproteina i proteina rezistencije na rak dojke (BCRP).

Biotransformacija

Perampanel se opsežno metabolizira putem primarne oksidacije te potom glukuronidacije. Metabolizam perampanela posredovan je primarno enzimom CYP3A na temelju rezultata kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika kojima je bio primijenjen radioaktivno označen perampanel te potkrijepljenih *in vitro* ispitivanjima upotrebom rekombinantnih ljudskih enzima CYP i mikrosoma ljudske jetre.

Nakon primjene radiološki označenog perampanela, u plazmi su bili pronađeni metaboliti perampanela samo u tragovima.

Eliminacija

Nakon primjene radiološki označene doze perampanela u 8 zdravih odraslih ili starijih ispitanika, približno 30% radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, a 70% u stolici. Radioaktivnost otkrivena u mokraći i stolici bila je primarno sastavljena od mješavine oksidativnih i konjugiranih metabolita. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka iz 19 ispitivanja faze I, prosječni $t_{1/2}$ perampanela bio je 105 sati. Kad se dozirao u kombinaciji s jakim induktorom CYP3A karbamazepinom, prosječni $t_{1/2}$ bio je 25 sati.

Linearnost/nelinearnost

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka iz dvadeset ispitivanja faze 1 u zdravih ispitanika koji su primali između 0,2 i 36 mg perampanela bilo u pojedinačnoj dozi ili u više doza, jednog ispitivanja faze 2 i pet ispitivanja faze 3 u bolesnika s parcijalnim napadajima koji su primali između 2 i 16 mg perampanela na dan i dva ispitivanja faze 3 u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su primali između 2 i 14 mg perampanela na dan pronađena je linearna veza između doze i koncentracije perampanela u plazmi.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika perampanela nakon jednokratne doze od 1 mg bila je procijenjena u 12 bolesnika s blagim (Child-Pugh A) i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) u usporedbi s 12 zdravim, demografski sličnih ispitanika. Prosječni prividni klirens nevezanog perampanela u bolesnika s blagim oštećenjem iznosio je 188 ml/min naspram 338 ml/min u sličnih kontrolnih ispitanika, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem iznosio je 120 ml/min nasuprot 392 ml/min u sličnih kontrolnih ispitanika. U usporedbi sa sličnim zdravim ispitanicima, $t_{1/2}$ bio je dulji u bolesnika s blagim oštećenjem (306 h naspram 125 h) i onih s umjerenim oštećenjem (295 h naspram 139 h).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika perampanela nije službeno procijenjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Perampanel se eliminira gotovo isključivo metabolizmom nakon čega slijedi brzo izlučivanje metabolita; u plazmi su opaženi metaboliti perampanela samo u tragovima. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima koji su imali klirens kreatinina u rasponu od 39 do 160 ml/min i primali perampanel u dozama do 12 mg na dan u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, klirens kreatinina nije utjecao na klirens perampanela. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su primali perampanel u dozi do 8 mg na dan u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, početni klirens kreatinina nije utjecao na klirens perampanela.

Spol

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima koji su primali perampanel u dozi do 12 mg na dan i bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima koji su primali perampanel u dozi do 8 mg na dan u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, klirens perampanela u žena (0,54 l/h) bio je 18% niži nego u muškaraca (0,66 l/h).

Stariji (u dobi od 65 ili više godina)

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s parcijalnim napadajima (u rasponu dobi od 12 do 74 godine) i primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (u rasponu dobi od 12 do 58 godina) koji su primali perampanel u dozi do 8 ili 12 mg na dan u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, nije pronađen značajni učinak dobi na klirens perampanela. Smatra se da prilagodba doze u starijih osoba nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka od djece u dobi od 4 do 11 godina adolescentnih bolesnika u dobi od ≥ 12 godina i odraslih bolesnika klirens perampanela povećavao se s porastom tjelesne težine. Stoga je potrebno prilagođavanje doze u djece u dobi od 4 do 11 godina tjelesne težine od < 30 kg (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanja interakcija lijekova

Procjena interakcija lijekova in vitro

Inhibicija enzima koji metaboliziraju lijekove

U mikrosomima ljudske jetre, perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) je imao slab inhibicijski učinak na CYP2C8 i UGT1A9 među glavnim jetrenim enzimima obitelji CYP i UGT.

Indukcija enzima koji metaboliziraju lijekove

U usporedbi s pozitivnim kontrolama (uključujući fenobarbital, rifampicin), ustanovljeno je da perampanel slabo inducira CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) i CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) među glavnim jetrenim enzimima obitelji CYP i UGT u kulturi ljudskih hepatocita.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanjima učinaka na plodnost kod štakora, u ženki su bili primijećeni produljeni i nepravilni reproduktivni ciklusi pri maksimalnoj podnošljivoj dozi (30 mg/kg); međutim, ove promjene nisu utjecale na plodnost i rani embrionalni razvoj. Nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka.

Izlučivanje u mlijeko mjerilo se u štakora 10 dana nakon okota. Razine su postigle vršnu vrijednost nakon jednog sata i bile su 3,65 puta iznad razine u plazmi.

U ispitivanjima prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti na štakorima bile su opažene nenormalnosti kod koćenja i dojenja pri dozama toksičnima za majku, a u potomstva je broj mrtvorodenih mladunaca bio povećan. Bihevioralni i reproduktivni razvoj potomstva nije bio narušen, ali neki parametri fizičkog razvoja pojavili su se nešto kasnije, što je vjerojatno sekundarno farmakološkim učincima perampanela na središnji živčani sustav. Placentalni prijenos bio je relativno nizak; u fetusu je bilo otkriveno 0,09% ili manje primijenjene doze.

Neklinički podaci pokazuju da perampanel nije genotoksičan i nema kancerogeni potencijal. Primjena maksimalno podnošljivih doza štakorima i majmunima rezultirala je kliničkim znakovima središnjeg živčanog sustava temeljenim na farmakologiji i smanjila je krajnju tjelesnu težinu. Nije bilo kliničko-patoloških i patohistoloških promjena koje su se mogle izravno pripisati perampanelu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420) tekući (kristalizirajući)
mikrokristalična celuloza (E460)
karmelozanatrij (E466)
poloksamer 188
simetikon emulzija 30%, sadrži pročišćenu vodu, silikonsko ulje, polisorbitat 65, metilcelulozu, gel silicijevog dioksida, makrogolstearat, sorbatnu kiselinu, benzoatnu kiselinu (E210) i sulfatnu kiselinu citratna kiselina, bezvodna (E330)
natrijev benzoat (E211)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon prvog otvaranja: 90 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca izrađena od polietilen tereftalata (PET) s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu; svaka boca u kartonskoj kutiji sadrži 340 ml suspenzije.

Jedna kutija sadrži jednu bocu, dvije graduirane dozirne štrcaljke za usta od 20 ml i jedan LDPE nastavak za utiskivanje u bocu (PIBA). Štrcaljke za usta graduirane su po 0,5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/776/024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 6. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 7, 28 i 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 2 mg filmom obložene tablete
perampanel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2 mg perampanela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fycompa 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje (PVC/aluminijski blister)

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 2 mg tablete
perampanel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 7, 28, 84 i 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 4 mg filmom obložene tablete
perampanel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 4 mg perampanela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fycompa 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje (PVC/aluminijski blister)

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 4 mg tablete
perampanel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 7, 28, 84 i 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 6 mg filmom obložene tablete
perampanel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 6 mg perampanela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fycompa 6 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje (PVC/aluminijski blister)

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 6 mg tablete
perampanel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 7, 28, 84 i 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 8 mg filmom obložene tablete
perampanel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 8 mg perampanela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fycompa 8 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje (PVC/aluminijski blister)

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 8 mg tablete
perampanel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 7, 28, 84 i 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 10 mg filmom obložene tablete
perampanel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg perampanela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fycompa 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje (PVC/aluminijski blister)

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 10 mg tablete
perampanel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 7, 28, 84 i 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 12 mg filmom obložene tablete
perampanel

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12 mg perampanela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fycompa 12 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje (PVC/aluminijski blister)

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 12 mg tablete
perampanel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

1. NAZIV LIJEKA

Fycompa 0,5 mg/ml oralna suspenzija
perampanel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 0,5 mg perampanela.
Jedna boca (340 ml) sadrži 170 mg perampanela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420), benzoatnu kiselinu (E210) i natrijev benzoat (E211): za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija 340 ml.
1 boca
2 štrcaljke za usta
1 nastavak za utiskivanje u bocu (PIBA)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe protresati najmanje 5 sekundi.

Kroz usta

Datum otvaranja:

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti u roku od 90 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/776/024

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Fycompa 0,5 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg i 12 mg filmom obložene tablete perampanel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fycompa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fycompu
3. Kako uzimati Fycompu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fycompu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fycompa i za što se koristi

Fycompa sadrži lijek koji se zove perampanel. Pripada skupini lijekova koji se zovu antiepileptici. Ovi se lijekovi primjenjuju za liječenje epilepsije – kada se kod osobe napadaji ponavljaju. Taj lijek Vam je dao liječnik da se smanji broj napadaja koje imate.

Fycompa se primjenjuje zajedno s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje određenih oblika epilepsije:

U odraslih, adolescenata (u dobi od 12 godina i više) i djece (od 4 do 11 godina)

- Primjenjuje se za liječenje napadaja koji zahvaćaju jedan dio Vašeg mozga (zovu se “parcijalni napadaji”).
- Nakon ovih parcijalnih napadaja može ili ne mora slijediti napadaj koji zahvaća Vaš cijeli mozak (zove se “sekundarna generalizacija”).

U odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i više) i djece (od 7 do 11 godina)

- Također se primjenjuje za liječenje određenih napadaja koji zahvaćaju cijeli mozak od početka (zovu se “generalizirani napadaji”) i uzrokuju konvulzije ili epizode zurenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fycompu

NEMOJTE UZIMATI Fycompu:

- ako ste ikad razvili teški kožni osip, iskusili ljuštenje kože ili stvaranje mjehurića i/ili rana u ustima nakon uzimanja perampanela.
- ako ste alergični na perampanel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Fycompu ako imate tegobe s jetrom ili umjerene do teške tegobe s bubrezima.

Ne smijete uzimati Fycompu ako imate ozbiljne tegobe s jetrom ili umjerene ili ozbiljne tegobe s bubrezima.

Prije uzimanja ovog lijeka morate obavijestiti svog liječnika ako bolujete od alkoholizma ili ovisnosti o drogama.

Prijavljeni su slučajevi povećanih jetrenih enzima u nekih bolesnika koji su uzimali lijek Fycompa u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima.

- Od Fycompe možete osjećati omaglicu ili pospanost, osobito na početku liječenja.
- Fycompa povećava vjerojatnost padova, osobito ako ste starije dobi; to može biti zbog Vaše bolesti.
- Od Fycompe možete postati agresivni, ljuti ili nasilni. Osim toga, može Vam prouzročiti neuobičajene ili ekstremne promjene ponašanja ili raspoloženja, neuobičajeno razmišljanje i/ili gubitak dodira sa stvarnošću.

Ako Vi ili Vaša obitelj i/ili prijatelji uočite bilo koju od tih reakcija, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Mali broj osoba liječenih antiepilepticima pomišljao je na to da se ozlijedi ili počini samoubojstvo. Ako Vam se ikad pojave takve misli, odmah se obratite svom liječniku.

Ozbiljne kožne nuspojave, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), prijavljene su pri primjeni perampanela.

- DRESS se uobičajeno, ali ne isključivo, pojavljuje u obliku simptoma nalik gripi i osipa s visokom tjelesnom temperaturom, povišenom razinom jetrenih enzima vidljivom u krvnim pretragama, porastom jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) te povećanih limfnih čvorova.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) u početku se može pojaviti kao crvenkaste točke nalik meti ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu. Također, mogu se pojaviti čirevi na ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima (crvene i natečene oči). Ovim ozbiljnim kožnim osipima često prethode vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Osipi mogu napredovati do raširenog ljuštenja kože i komplikacija opasnih po život ili mogu biti smrtonosni.

Ako osjetite nešto od gore navedenog nakon uzimanje Fycompe (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Djeca

Fycompa se ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine. Sigurnost i djelotvornost još nisu poznate u djece mlađe od 4 godine za parcijalne napadaje i mlađe od 7 godina za generalizirane napadaje.

Drugi lijekovi i Fycompa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne pripravke. Uzimanje Fycompe s određenim drugim lijekovima može prouzročiti nuspojave ili utjecati na to kako djeluju. Nemojte početi uzimati ili prestati uzimati druge lijekove a da o tome niste razgovarali s liječnikom ili ljekarnikom.

- Drugi antiepileptici, kao što je karbamazepin, okskarbazepin i fenitoin koji se primjenjuju za liječenje napadaja mogu utjecati na Fycompu. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali te lijekove, jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Felbamat (lijek koji se uzima za liječenje epilepsije) također može utjecati na Fycompu. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ovaj lijek jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Midazolam (lijek koji se uzima kako bi se zaustavili produljeni, akutni (iznenadni) konvulzivni napadaji te za smirenje i teškoće sa spavanjem) može biti pod utjecajem Fycompe. Obavijestite svog liječnika ako uzimate midazolam jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Neki drugi lijekovi, kao što je rifampicin (lijek koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija), gospina trava (kantaron) (lijek za liječenje blage tjeskobe) i ketokonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija) mogu utjecati na Fycompu. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ove lijekove jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Hormonski kontraceptivi (uključujući oralne kontraceptive, implantate, injekcije i flastere).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate hormonske kontraceptive. Fycompa može smanjiti djelovanje određenih hormonskih kontraceptiva, kao što je levonorgestrel. Trebate upotrebljavati druge oblike sigurne i djelotvorne kontracepcije (kao što su kondom ili spirala) dok uzimate Fycompu. S takvom

kontracepcijom trebate nastaviti još mjesec dana nakon prestanka liječenja. Porazgovarajte s liječnikom o tome koja bi Vam kontracepcija najviše odgovarala.

Fycompa s alkoholom

Obratite se liječniku prije konzumiranja alkohola. Budite oprezni kad konzumirate alkohol s lijekovima protiv epilepsije uključujući Fycompu.

- Konzumiranje alkohola za vrijeme uzimanja Fycompe može Vam smanjiti budnost i utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja alatima i strojevima.
- Konzumiranje alkohola za vrijeme uzimanja Fycompe također može pojačati osjećaje ljutnje, smetenosti ili tuge.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte prestati s liječenjem ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

- Fycompa se ne preporučuje u trudnoći.
- Morate upotrebljavati pouzdanu metodu kontracepcije da izbjegnute trudnoću dok se liječite Fycompom. Kontracepciju trebate nastaviti uzimati i jedan mjesec nakon prestanka liječenja. Obavijestite svog liječnika ako uzimate hormonsku kontracepciju. Fycompa može smanjiti djelotvornost nekih hormonskih kontraceptiva, kao što je levonorgestrel. Trebate upotrebljavati druge oblike sigurne i djelotvorne kontracepcije (kao što su kondom ili spirala) dok uzimate Fycompu. Također ih trebate koristiti mjesec dana nakon prestanka liječenja. Porazgovarajte s liječnikom o tome koja bi Vam kontracepcija najviše odgovarala.

Nije poznato mogu li sastojci Fycompe prijeći u majčino mlijeko.

Liječnik će odvagnuti koristi u odnosu na rizike uzimanja Fycompe za Vaše dijete u razdoblju dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima niti rukovati strojevima dok ne saznate kako Fycompa djeluje na Vas. Morate porazgovarati sa svojim liječnikom o učinku epilepsije na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

- Od Fycompe možete osjetiti omaglicu ili pospanost, osobito na početku liječenja. Ako Vam se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati alatima ili strojevima.
- Konzumiranje alkohola za vrijeme uzimanja Fycompe može pogoršati te učinke.

Fycompa sadrži laktozu

Fycompa sadrži laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Fycompu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

Odrasli, adolescenti (u dobi od 12 godina i više) u liječenju parcijalnih napadaja i generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 2 mg jedanput na dan prije odlaska na spavanje.

- Liječnik je može povećavati po 2 mg do postizanja doze održavanja između 4 mg i 12 mg – ovisno o Vašem odgovoru.
- Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom, Vaša doza ne smije biti viša od 8 mg svakog dana, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzeti više Fycompe nego što Vam je liječnik preporučio. Može biti potrebno nekoliko tjedana da se pronađe prava doza Fycompe za Vas.

U sljedećoj tablici sažeto se prikazuju preporučene doze u liječenju parcijalnih napadaja u djece od 4 do 11 godina i generaliziranih napadaja u djece od 7 do 11 godina. Više pojedinosti navedeno je ispod tablice.

	Djeca težine:		
	Više od 30 kg	20 kg do manje od 30 kg	Manje od 20 kg
Preporučena početna doza	2 mg na dan	1 mg na dan	1 mg na dan
Preporučena doza održavanja	4 – 8 mg na dan	4 – 6 mg na dan	2 – 4 mg na dan
Preporučena maksimalna doza	12 mg na dan	8 mg na dan	6 mg na dan

Djeca (od 4 do 11 godina), težine 30 kg i ili više u liječenju parcijalnih napadaja:

Uobičajena početna doza je 2 mg jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 2 mg do postizanja doze održavanja između 4 mg i 8 mg – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 12 mg na dan.
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 4 do 11 godina), težine 20 kg i manje od 30 kg u liječenju parcijalnih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg do postizanja doze održavanja između 4 mg i 6 mg – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 8 mg na dan.
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 4 do 11 godina), težine manje od 20 kg u liječenju parcijalnih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg do postizanja doze održavanja između 2 mg i 4 mg – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 6 mg na dan.
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine 30 kg i ili više u liječenju generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 2 mg jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 2 mg do postizanja doze održavanja između 4 mg i 8 mg – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 12 mg na dan.
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine 20 kg i manje od 30 kg u liječenju generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg do postizanja doze održavanja između 4 mg i 6 mg – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 8 mg na dan.
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine manje od 20 kg u liječenju generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg do postizanja doze održavanja između 2 mg i 4 mg – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 6 mg na dan.
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Kako uzeti

Tabletu progutajte cijelu s čašom vode. Fycompu možete uzimati s hranom ili bez nje. Nemojte žvakati, drobiti ili lomiti tabletu. Tablete se ne mogu točno prelomiti, jer nemaju razdjelnu crtu.

Ako uzmete više Fycompe nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Fycompe nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Možete osjetiti smetenost i uznemirenost, agresivno se ponašati i imati smanjenu razinu svijesti.

Ako ste zaboravili uzeti Fycompu

- Ako ste zaboravili uzeti tabletu, pričekajte do sljedeće doze i potom nastavite prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako ste propustili uzimati Fycompu manje od 7 dana, nastavite svakodnevno uzimati tabletu kako Vam je na početku preporučio liječnik.
- Ako ste propustili uzimati Fycompu više od 7 dana, odmah se obratite liječniku.

Ako prestanete uzimati Fycompu

Uzimajte Fycompu onoliko dugo koliko je to preporučio liječnik. Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam je tako savjetovao liječnik. Liječnik Vam može polako snižavati dozu kako se napadaji ne bi vratili ili pogoršali.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mali broj osoba koje se liječe antiepilepticima pomišljao je na to da se ozlijedi ili počini samoubojstvo. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 korisnika na 10):

- omaglica
- pospanost (omamljenost ili pospanost)

Česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 korisnika na 100):

- pojačan ili oslabljen apetit, povećanje tjelesne težine
- osjećaj agresivnosti, ljutnje, razdraženosti, tjeskobe ili smetenosti
- poteškoće s hodanjem ili druge poteškoće s ravnotežom (ataksija, poremećen hod, poremećaj ravnoteže)
- usporen govor (dizartrijska)
- zamagljen vid ili dvostruki vid (diplopija)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- mučnina
- bol u leđima
- jak umor (iscrpljenost)
- padanje

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 korisnika na 1000):

- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu (suicidalne misli), pokušaj samoubojstva (pokušaj suicida)
- halucinacije (kada vidite, čujete ili osjećate stvari koje nisu prisutne)
- neuobičajeno razmišljanje i/ili gubitak dodira sa stvarnošću (psihotični poremećaj)

Nepoznato (učestalost ovih nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima poznata i pod nazivom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek: široko rasprostranjeni osip, visoka tjelesna temperatura, povišenje jetrenih enzima, abnormalnosti u krvi (eozinofilija), povećani limfni čvorovi s uključenošću drugih tjelesnih organa.
- Stevens-Johnsonov sindrom, SJS. Ovaj ozbiljni kožni osip može se pojaviti kao crvenkaste makule nalik meti ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenje kože, čirevi na ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima i mogu im prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi.

Ako razvijete bilo koji od ovih simptoma prestanite koristiti perampanel i obratite se svom liječniku ili odmah zatražite liječničku pomoć. Također pogledajte dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fycompu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fycompa sadrži

Djelatna tvar je perampanel. Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg ili 12 mg perampanela.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete (tablete od 2 mg i 4 mg):

laktoza hidrat, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, povidon, magnezijev stearat (E470b)

Jezgra tablete (tablete od 6 mg, 8 mg, 10 mg i 12 mg)

laktoza hidrat, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, povidon, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat (E470b)

Film-ovojnica (tablete od 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg i 12 mg)

hipromeloza 2910, talk, makrogol 8000, titanijev dioksid (E171), bojila*

*Bojila su:

tableta od 2 mg: željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172)

tableta od 4 mg: željezov oksid, crveni (E172)

tableta od 6 mg: željezov oksid, crveni (E172)

tableta od 8 mg: željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, crni (E172)

tableta od 10 mg: željezov oksid, žuti (E172), *FD&C Blue #2 indigo carmine aluminium lake* (E132)

tableta od 12 mg: *FD&C Blue #2 indigo carmine aluminium lake* (E132)

Kako Fycompa izgleda i sadržaj pakiranja

Sve jačine Fycompe su okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete

2 mg: narančasta, s oznakom E275 na jednoj strani i 2 na drugoj

4 mg: crvena s oznakom E277 na jednoj strani i 4 na drugoj

6 mg: ružičasta, s oznakom E294 na jednoj strani i 6 na drugoj

8 mg: ljubičasta, s oznakom E295 na jednoj strani i 8 na drugoj

10 mg: zelena, s oznakom E296 na jednoj strani i 10 na drugoj

12 mg: plava, s oznakom E297 na jednoj strani i 12 na drugoj

Fycompa je dostupna u pakiranjima od:

tableta od 2 mg – pakiranja od 7, 28 i 98

tablete od 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg – pakiranja od 7, 28, 84 i 98

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Njemačka

e-mail: medinfo_de@eisai.net

Proizvođač

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizačni složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Fycompa 0,5 mg/ml oralna suspenzija perampanel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fycompa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fycompu
3. Kako uzimati Fycompu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fycompu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fycompa i za što se koristi

Fycompa sadrži lijek koji se zove perampanel. Pripada skupini lijekova koji se zovu antiepileptici. Ovi se lijekovi primjenjuju za liječenje epilepsije – kada se kod osobe napadaji ponavljaju. Taj lijek Vam je dao liječnik da se smanji broj napadaja koje imate.

Fycompa se primjenjuje zajedno s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje određenih oblika epilepsije:

U odraslih, adolescenata (u dobi od 12 godina i više) i djece (od 4 do 11 godina)

- Primjenjuje se za liječenje napadaja koji zahvaćaju jedan dio Vašeg mozga (zovu se “parcijalni napadaji”).
- Nakon ovih parcijalnih napadaja može ili ne mora slijediti napadaj koji zahvaća Vaš cijeli mozak (zove se “sekundarna generalizacija”).

U odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i više) i djece (od 7 do 11 godina)

- Također se primjenjuje za liječenje određenih napadaja koji zahvaćaju cijeli mozak od početka (zovu se “generalizirani napadaji”) i uzrokuju konvulzije ili epizode zurenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fycompu

NEMOJTE UZIMATI Fycompu:

- ako ste ikad razvili teški kožni osip, iskusili ljuštenje kože ili stvaranje mjehurića i/ili rana u ustima nakon uzimanja perampanela.
- ako ste alergični na perampanel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Fycompu ako imate tegobe s jetrom ili umjerene do teške tegobe s bubrezima.

Ne smijete uzimati Fycompu ako imate ozbiljne tegobe s jetrom ili umjerene ili ozbiljne tegobe s bubrezima.

Prije uzimanja ovog lijeka morate obavijestiti svog liječnika ako bolujete od alkoholizma ili ovisnosti o drogama.

Prijavljeni su slučajevi povećanih jetrenih enzima u nekih bolesnika koji su uzimali lijek Fycompa u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima.

- Od Fycompe možete osjećati omaglicu ili pospanost, osobito na početku liječenja.
- Fycompa povećava vjerojatnost padova, osobito ako ste starije dobi; to može biti zbog Vaše bolesti.
- Od Fycompe možete postati agresivni, ljuti ili nasilni. Osim toga, može Vam prouzročiti neuobičajene ili ekstremne promjene ponašanja ili raspoloženja, neuobičajeno razmišljanje i/ili gubitak dodira sa stvarnošću.

Ako Vi ili Vaša obitelj i/ili prijatelji uočite bilo koju od tih reakcija, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Mali broj osoba liječenih antiepilepticima pomišljao je na to da se ozlijedi ili počini samoubojstvo. Ako Vam se ikad pojave takve misli, odmah se obratite svom liječniku.

Ozbiljne kožne nuspojave, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) prijavljene su pri primjeni perampanela.

- DRESS se uobičajeno, ali ne isključivo, pojavljuje u obliku simptoma nalik gripi i osipa s visokom tjelesnom temperaturom, povišenom razinom jetrenih enzima vidljivom u krvnim pretragama, porastom jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) te povećanih limfnih čvorova.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) u početku se može pojaviti kao crvenkaste točke nalik meti ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurima na trupu. Također, mogu se pojaviti čirevi na ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima (crvene i natečene oči). Ovim ozbiljnim kožnim osipima često prethodi groznica i/ili simptomi nalik gripi. Osipi mogu napredovati do raširenog ljuštenja kože i komplikacija opasnih po život ili mogu biti smrtonosni.

Ako osjetite nešto od gore navedenog nakon uzimanje Fycompe (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Djeca

Fycompa se ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine. Sigurnost i djelotvornost još nisu poznate u djece mlađe od 4 godine za parcijalne napadaje i mlađe od 7 godina za generalizirane napadaje.

Drugi lijekovi i Fycompa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne pripravke. Uzimanje Fycompe s određenim drugim lijekovima može prouzročiti nuspojave ili utjecati na to kako djeluju. Nemojte početi uzimati ili prestati uzimati druge lijekove a da o tome niste razgovarali s liječnikom ili ljekarnikom.

- Drugi antiepileptici, kao što je karbamazepin, okskarbazepin i fenitoin koji se primjenjuju za liječenje napadaja mogu utjecati na Fycompu. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali te lijekove, jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Felbamat (lijek koji se uzima za liječenje epilepsije) također može utjecati na Fycompu. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ovaj lijek jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Midazolam (lijek koji se uzima kako bi se zaustavili produljeni, akutni (iznenadni) konvulzivni napadaji te za smirenje i teškoće sa spavanjem) može biti pod utjecajem Fycompe. Obavijestite svog liječnika ako uzimate midazolam jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Neki drugi lijekovi, kao što je rifampicin (lijek koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija), gospina trava (kantaron) (lijek za liječenje blage tjeskobe) i ketokonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija) mogu utjecati na Fycompu. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ove lijekove jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Hormonski kontraceptivi (uključujući oralne kontraceptive, implantate, injekcije i flastere).
- Obavijestite svog liječnika ako uzimate hormonske kontraceptive. Fycompa može smanjiti djelovanje određenih hormonskih kontraceptiva, kao što je levonorgestrel. Trebate upotrebljavati druge oblike sigurne i djelotvorne kontracepcije (kao što su kondom ili spirala)

dok uzimate Fycompu. S takvom kontracepcijom trebate nastaviti još mjesec dana nakon prestanka liječenja. Porazgovarajte s liječnikom o tome koja bi Vam kontracepcija najviše odgovarala.

Fycompa s alkoholom

Obratite se liječniku prije konzumiranja alkohola. Budite oprezni kad konzumirate alkohol s lijekovima protiv epilepsije uključujući Fycompu.

- Konzumiranje alkohola za vrijeme uzimanja Fycompe može Vam smanjiti budnost i utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja alatima i strojevima.
- Konzumiranje alkohola za vrijeme uzimanja Fycompe također može pojačati osjećaje ljutnje, smetenosti ili tuge.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte prestati s liječenjem ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

- Fycompa se ne preporučuje u trudnoći.
- Morate upotrebljavati pouzdanu metodu kontracepcije da izbjegnute trudnoću dok se liječite Fycompom. Kontracepciju trebate nastaviti uzimati i jedan mjesec nakon prestanka liječenja. Obavijestite svog liječnika ako uzimate hormonsku kontracepciju. Fycompa može smanjiti djelotvornost nekih hormonskih kontraceptiva, kao što je levonorgestrel. Trebate upotrebljavati druge oblike sigurne i djelotvorne kontracepcije (kao što su kondom ili spirala) dok uzimate Fycompu. Također ih trebate koristiti mjesec dana nakon prestanka liječenja. Porazgovarajte s liječnikom o tome koja bi Vam kontracepcija najviše odgovarala.

Nije poznato mogu li sastojci Fycompe prijeći u majčino mlijeko.

Liječnik će odvagnuti koristi u odnosu na rizike uzimanja Fycompe za Vaše dijete u razdoblju dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima niti rukovati strojevima dok ne saznate kako Fycompa djeluje na Vas. Morate porazgovarati sa svojim liječnikom o učinku epilepsije na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

- Od Fycompe možete osjetiti omaglicu ili pospanost, osobito na početku liječenja. Ako Vam se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati alatima ili strojevima.
- Konzumiranje alkohola za vrijeme uzimanja Fycompe može pogoršati te učinke.

Fycompa sadrži 175 mg sorbitol (E420) u jednoj 1 ml.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek.

Uzimanje Fycompe s drugim lijekom protiv epilepsije koji sadrži sorbitol, može utjecati na njihovo djelovanje. Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki(e) drugi(e) lijek(ove) protiv epilepsije koji sadrži(e) sorbitol.

Fycompa sadrži < 0,005 mg benzoatnu kiselinu (E210) i 1,1 mg natrijev benzoat (E211) u jednoj 1 ml.

Benzoatna kiselina ili natrijev benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

3. Kako uzimati Fycompu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

Odrasli, adolescenti (u dobi od 12 godina i više) u liječenju parcijalnih napadaja i generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 2 mg (4 ml) jedanput na dan prije odlaska na spavanje.

- Liječnik je može povećavati po 2 mg (4 ml) do postizanja doze održavanja između 4 mg (8 ml) i 12 mg (24 ml) – ovisno o Vašem odgovoru.
- Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom, Vaša doza ne smije biti viša od 8 mg svakog dana, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzeti više Fycompe nego što Vam je liječnik preporučio. Može biti potrebno nekoliko tjedana da se pronađe prava doza Fycompe za Vas.

U sljedećoj tablici sažeto se prikazuju preporučene doze u liječenju parcijalnih napadaja u djece od 4 do 11 godina i generaliziranih napadaja u djece od 7 do 11 godina. Više pojedinosti navedeno je ispod tablice.

	Djeca težine:		
	Više od 30 kg	20 kg do manje od 30 kg	Manje od 20 kg
Preporučena početna doza	2 mg na dan (4 ml na dan)	1 mg na dan (2 ml na dan)	1 mg na dan (2 ml na dan)
Preporučena doza održavanja	4 – 8 mg na dan (8 – 16 ml na dan)	4 – 6 mg na dan (8 – 12 ml na dan)	2 – 4 mg na dan (4 – 8 ml na dan)
Preporučena maksimalna doza	12 mg na dan (24 ml na dan)	8 mg na dan (16 ml na dan)	6 mg na dan (12 ml na dan)

Djeca (od 4 do 11 godina), težine 30 kg i ili više u liječenju parcijalnih napadaja:

Uobičajena početna doza je 2 mg (4 ml) jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 2 mg (4 ml) do postizanja doze održavanja između 4 mg (8 ml) i 8 mg (16 ml) – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 12 mg na dan (24 ml na dan).
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg (8 ml) svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 4 do 11 godina), težine 20 kg i manje od 30 kg u liječenju parcijalnih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg (2 ml) jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg (2 ml) do postizanja doze održavanja između 4 mg (8 ml) i 6 mg (12 ml) – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 8 mg na dan (16 ml na dan).
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg (8 ml) svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 4 do 11 godina), težine manje od 20 kg u liječenju parcijalnih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg (2 ml) jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg (2 ml) do postizanja doze održavanja između 2 mg (4 ml) i 4 mg (8 ml) – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom

odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 6 mg na dan (12 ml na dan).

- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg (8 ml) svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine 30 kg i ili više u liječenju generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 2 mg (4 ml) jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 2 mg (4 ml) do postizanja doze održavanja između 4 mg (8 ml) i 8 mg (16 ml) – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 12 mg na dan (24 ml na dan).
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg (8 ml) svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine 20 kg i manje od 30 kg u liječenju generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg (2 ml) jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg (2 ml) do postizanja doze održavanja između 4 mg (8 ml) i 6 mg (12 ml) – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 8 mg na dan (16 ml na dan).
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg (8 ml) svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Djeca (od 7 do 11 godina), težine manje od 20 kg u liječenju generaliziranih napadaja:

Uobičajena početna doza je 1 mg (2 ml) jedanput na dan prije odlaska u krevet.

- Vaš liječnik to može povećavati u koracima od 1 mg do postizanja doze održavanja između 2 mg (4 ml) i 4 mg (8 ml) – ovisno o odgovoru. Ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može povećati na maksimalnu dozu od 6 mg na dan (12 ml na dan).
- Ako imate blage ili umjerene probleme s jetrom, doza ne smije biti veća od 4 mg (8 ml) svaki dan, a povećanja doze trebaju biti u razmaku od najmanje 2 tjedna.
- Nemojte uzimati više Fycompe nego što je preporučio liječnik. Može potrajati nekoliko tjedana da pronađete dozu Fycompe koja Vam odgovara.

Kako uzeti

Fycompa je za primjenu kroz usta. Fycompu možete uzeti s hranom ili bez nje, ali je uzimajte uvijek na isti način. Primjerice, ako odlučite Fycompu uzimati s hranom, onda je uvijek uzmite na taj način.

Za doziranje upotrijebite priloženu štrcaljku za usta i nastavak.

Upute kako upotrijebiti štrcaljku za usta i nastavak nalaze se u daljnjem tekstu:



1. Prije uporabe protresati najmanje 5 sekundi.
2. Bocu otvorite tako da zatvarač pritisnete prema dolje (1) i zakrenete (2).
3. U vrat boce umetnite nastavak tako da bude dobro učvršćen.
4. Potisnite klip štrcaljke za usta do kraja prema dolje.
5. Štrcaljku za usta umetnite što dublje u otvor nastavka.
6. Preokrenite bocu i izvucite propisanu količinu Fycompe.
7. Bocu vratite u uspravni položaj i izvucite štrcaljku.
8. Nastavak ostavite na svom mjestu, a bocu zatvorite zatvaračem.
9. Nakon primjene doze rastavite štrcaljku tako što ćete izvaditi klip iz tijela štrcaljke, te oba dijela u potpunosti uronite u VRUĆU vodu sa sapunicom.
10. Uronite tijelo štrcaljke i klip štrcaljke u vodu kako biste uklonili preostali deterdžent, otesite višak vode i ostavite dijelove da se suše na zraku. Nemojte ih brisati.
11. Nakon što štrcaljku upotrijebite 40 puta ili ako oznake na njoj postanu isprane, nemojte je više čistiti i ponovno upotrebljavati.

Ako uzmete više Fycompe nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Fycompe nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Možete osjetiti smetenost i uznemirenost, agresivno se ponašati i imati smanjenu razinu svijesti.

Ako ste zaboravili uzeti Fycompu

- Ako ste zaboravili uzeti Fycompu, pričekajte do sljedeće doze i potom nastavite prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako ste propustili uzimati Fycompu manje od 7 dana, nastavite svakodnevno uzimati dozu kako Vam je na početku preporučio liječnik.
- Ako ste propustili uzimati Fycompu više od 7 dana, odmah se obratite liječniku.

Ako prestanete uzimati Fycompu

Uzimajte Fycompu onoliko dugo koliko je to preporučio liječnik. Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam je tako savjetovao liječnik. Liječnik Vam može polako snižavati dozu kako se napadaji ne bi vratili ili pogoršali.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mali broj osoba koje se liječe antiepilepticima pomišljao je na to da se ozlijedi ili počini samoubojstvo. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 korisnika na 10):

- omaglica
- pospanost (omamljenost ili pospanost)

Česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 korisnika na 100):

- pojačan ili oslabljen apetit, povećanje tjelesne težine
- osjećaj agresivnosti, ljutnje, razdraženosti, tjeskobe ili smetenosti

- poteškoće s hodanjem ili druge poteškoće s ravnotežom (ataksija, poremećen hod, poremećaj ravnoteže)
- usporen govor (dizartriya)
- zamagljen vid ili dvostruki vid (diplopija)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- mučnina
- bol u leđima
- jak umor (iscrpljenost)
- padanje

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 korisnika na 1000):

- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu (suicidalne misli), pokušaj samoubojstva (pokušaj suicida)
- halucinacije (kada vidite, čujete ili osjećate stvari koje nisu prisutne)
- neuobičajeno razmišljanje i/ili gubitak dodira sa stvarnošću (psihotični poremećaj)

Nepoznato (učestalost ovih nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima poznata i pod nazivom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek: široko rasprostranjeni osip, visoka tjelesna temperatura, povišenje jetrenih enzima, abnormalnosti u krvi (eozinofilija), povećani limfni čvorovi s uključenošću drugih tjelesnih organa.
- Stevens-Johnsonov sindrom, SJS. Ovaj ozbiljni kožni osip može se pojaviti kao crvenkaste makule nalik meti ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurima na trupu, ljuštenje kože, čirevi na ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima i mogu im prethoditi groznica i simptomi nalik gripi.

Ako razvijete bilo koji od ovih simptoma prestanite koristiti perampanel i obratite se svom liječniku ili odmah zatražite liječničku pomoć. Također pogledajte dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fycompu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ako je u boci ostalo suspenzije i stoji dulje od 90 dana od prvog otvaranja boce, ne smijete je upotrijebiti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fycompa sadrži

- Djelatna tvar je perampanel. Jedan mililitar sadrži 0,5 mg perampanela.
- Drugi sastojci su sorbitol (E420) tekući (kristalizirajući), mikrokristalična celuloza (E460), karmelozanatrij (E466), poloksamer 188, 30%-tna simetikon emulzija (koja sadrži pročišćenu

vodu, silikonsko ulje, polisorbit 65, metilcelulozu, gel silicijevog dioksida, makrogolstearat, sorbatnu kiselinu, benzoatnu kiselinu (E210) i sulfatnu kiselinu), bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev benzoat (E211) i pročišćena voda.

Kako Fycompa izgleda i sadržaj pakiranja

Fycompa 0,5 mg/ml oralna suspenzija bijela je do gotovo bijela suspenzija. Dostupna je u bocama od 340 ml s 2 graduirane (s oznakama mililitra) štrcaljke za usta i nastavkom za utiskivanje u bocu izrađenim od polietilena male gustoće (LDPE).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizačni složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Nederland

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

Norge

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

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)

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za perampanel, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na 18 slučajeva psihotičnih poremećaja opaženih u sklopu kliničkih ispitivanja od kojih je u 10 slučajeva *dechallenge* bio pozitivan, na literaturu (2 izvješća o slučajevima), spontane prijave koje u 10 slučajeva obuhvaćaju blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* u 6 slučajeva i *rechallenge* u 1 slučaju, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između perampanela i psihotičnog poremećaja barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da u skladu s tim treba izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže perampanel.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za perampanel, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) perampanel nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.