

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 2 mg comprimidos revestidos por película
Fycompa 4 mg comprimidos revestidos por película
Fycompa 6 mg comprimidos revestidos por película
Fycompa 8 mg comprimidos revestidos por película
Fycompa 10 mg comprimidos revestidos por película
Fycompa 12 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fycompa 2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de perampanel.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de 2 mg contém 78,5 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Fycompa 4 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de perampanel.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de 4 mg contém 157,0 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Fycompa 6 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 6 mg de perampanel.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de 6 mg contém 151,0 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Fycompa 8 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 8 mg de perampanel.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de 8 mg contém 149,0 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Fycompa 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de perampanel.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de 10 mg contém 147,0 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Fycompa 12 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 12 mg de perampanel.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de 12 mg contém 145,0 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Fycompa 2 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido biconvexo, redondo, cor de laranja, com a gravação E275 num lado e “2” no outro lado.

Fycompa 4 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido biconvexo, redondo, vermelho, com a gravação E277 num lado e “4” no outro lado.

Fycompa 6 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido biconvexo, redondo, cor-de-rosa, com a gravação E294 num lado e “6” no outro lado.

Fycompa 8 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido biconvexo, redondo, roxo, com a gravação E295 num lado e “8” no outro lado.

Fycompa 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido biconvexo, redondo, verde, com a gravação E296 num lado e “10” no outro lado.

Fycompa 12 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido biconvexo, redondo, azul, com a gravação E297 num lado e “12” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fycompa (perampanel) destina-se ao tratamento adjuvante de:

- crises epiléticas parciais (POS) com ou sem convulsões generalizadas secundárias, em doentes com idade igual ou superior a 4 anos.
- convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias (PGTC) em doentes com idade igual ou superior a 7 anos com epilepsia generalizada idiopática (IGE).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Fycompa deve ser titulado de acordo com a resposta individual do doente, para otimizar o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade.

O perampanel deve ser tomado por via oral uma vez por dia ao deitar.

O médico deve prescrever a formulação e a dosagem mais adequadas de acordo com o peso e a dose. Estão disponíveis formulações alternativas de perampanel, incluindo suspensão oral.

Crises epiléticas parciais

O perampanel, em doses de 4 mg/dia a 12 mg/dia, demonstrou ser uma terapêutica eficaz em crises epiléticas parciais.

A seguinte tabela resume a posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade. São fornecidos detalhes adicionais abaixo da tabela.

	Adulto/adolescente (idade igual ou superior a 12 anos)	Crianças (4 – 11 anos); peso:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Dose inicial recomendada	2 mg/dia	2 mg/dia	1 mg/dia	1 mg/dia
Titulação (etapas)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose de manutenção recomendada	4 – 8 mg/dia	4 – 8 mg/dia	4 – 6 mg/dia	2 – 4 mg/dia
Titulação (etapas)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	0,5 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose máxima recomendada	12 mg/dia	12 mg/dia	8 mg/dia	6 mg/dia

Adultos, adolescentes com idade ≥ 12 anos

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia até 8 mg/dia. Dependendo da resposta clínica individual e da tolerância a uma dose de 8 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg/dia até 12 mg/dia. Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 4 aos 11 anos) com um peso ≥ 30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia até 8 mg/dia. Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 8 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg/dia até 12 mg/dia. Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 4 aos 11 anos de idade) com um peso entre 20 kg e 30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia até 6 mg/dia. Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 6 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 1 mg/dia até 8 mg/dia. Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 4 aos 11 anos de idade) com um peso < 20 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 2 mg/dia até 4 mg/dia. Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 4 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 0,5 mg/dia até 6 mg/dia. Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias

O perampanel numa dose de até 8 mg/dia demonstrou ser eficaz nas convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias.

A seguinte tabela resume a posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 7 anos de idade. São fornecidos detalhes adicionais abaixo da tabela.

	Adulto/adolescente (idade igual ou superior a 12 anos)	Crianças (7 – 11 anos); peso:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Dose inicial recomendada	2 mg/dia	2 mg/dia	1 mg/dia	1 mg/dia
Titulação (etapas)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose de manutenção recomendada	Até 8 mg/dia	4 – 8 mg/dia	4 – 6 mg/dia	2 – 4 mg/dia
Titulação (etapas)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)	0,5 mg/dia (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose máxima recomendada	12 mg/dia	12 mg/dia	8 mg/dia	6 mg/dia

Adultos, adolescentes com idade ≥ 12 anos

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) até se atingir uma dose de manutenção de 8 mg/dia. Conforme a resposta clínica individual e a tolerabilidade com uma dose de 8 mg/dia, a dose pode ser aumentada até 12 mg/dia, o que poderá ser eficaz em alguns doentes (ver secção 4.4). Os doentes que estejam a tomar concomitantemente medicamentos que não encurtam a semivida do perampanel (ver secção 4.5) não devem ser titulados com uma frequência superior a intervalos de 2 semanas. Os doentes que estejam a tomar concomitantemente medicamentos que encurtam a semivida do perampanel (ver secção 4.5) não devem ser titulados com uma frequência superior a intervalos de 1 semana.

Crianças (dos 7 aos 11 anos) com um peso ≥ 30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia até 8 mg/dia. Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose

de 8 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg/dia até 12 mg/dia. Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 7 aos 11 anos de idade) com um peso entre 20 kg e <30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia até 6 mg/dia. Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 6 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 1 mg/dia até 8 mg/dia. Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 7 aos 11 anos de idade) com um peso < 20 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia. A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 2 mg/dia até 4 mg/dia. Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 4 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 0,5 mg/dia até 6 mg/dia. Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Descontinuação

Recomenda-se que a descontinuação seja efetuada gradualmente de modo a minimizar o potencial de recorrência de convulsões. Contudo, devido à sua semivida longa e subsequente declínio lento das concentrações plasmáticas, o perampanel pode ser descontinuado abruptamente caso seja absolutamente necessário.

Doses esquecidas

Uma dose esquecida: como o perampanel tem uma semivida prolongada, o doente deve aguardar e tomar a dose seguinte no esquema habitual.

No caso de esquecimento de mais de 1 dose, durante um período contínuo inferior a 5 semividas [3 semanas em doentes que não tomam antiepiléticos indutores do metabolismo de perampanel, 1 semana em doentes que tomam antiepiléticos indutores do metabolismo de perampanel (ver secção 4.5)], deverá considerar-se reiniciar-se o tratamento a partir do último nível de dose.

Se um doente interrompeu o perampanel durante um período contínuo de mais de 5 semividas, aconselha-se a que sejam seguidas as recomendações da posologia inicial acima mencionadas.

Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

Os estudos clínicos de Fycompa na epilepsia não incluíram o número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de maneira diferente dos doentes mais jovens. A análise da informação de segurança em 905 doentes idosos tratados com perampanel (em estudos com dupla ocultação em indicações diferentes de epilepsia) não revelou diferenças no perfil de segurança relacionadas com a idade. Além da ausência de diferenças relacionadas com a idade na exposição ao perampanel, os resultados indicam que não é necessário ajuste posológico nos idosos. O perampanel deve ser utilizado com precaução em idosos tendo em conta o potencial de interações medicamentosas em doentes polimedicados (ver secção 4.4).

Compromisso da função renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso ligeiro da função renal. A utilização não é recomendada em doentes com compromisso moderado ou grave da função renal ou em doentes submetidos a hemodiálise.

Compromisso da função hepática

Os aumentos da dose em doentes com compromisso ligeiro ou moderado da função hepática devem basear-se na resposta clínica e na tolerabilidade. Em doentes com compromisso ligeiro ou moderado da função hepática, a dose pode ser iniciada com 2 mg. A dose dos doentes deve ser aumentada gradualmente em doses de 2 mg em intervalos não inferiores a 2 semanas com base na tolerabilidade e eficácia.

A posologia do perampanel em doentes com compromisso ligeiro a moderado não deve exceder 8 mg. A utilização não é recomendada em doentes com compromisso grave da função hepática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de perampanel não foram ainda estabelecidas em crianças com menos de 4 anos na indicação para POS ou em crianças com menos de 7 anos na indicação para PGTC.

Modo de administração

Fycompa deve ser tomado numa dose oral única ao deitar. Pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). O comprimido deve ser engolido inteiro com um copo de água. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos. Os comprimidos não podem ser divididos com precisão visto que não existe uma ranhura.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamentos suicidas em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos em diversas indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados controlados com placebo de medicamentos antiepiléticos revelou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamentos suicidas. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco acrescido com o perampanel.

Por conseguinte, os doentes (crianças, adolescentes e adultos) devem ser monitorizados para deteção de sinais de ideação e comportamentos suicidas, devendo ser considerado o tratamento apropriado. Os doentes (e os prestadores de cuidados dos doentes) devem ser aconselhados a consultar um médico caso surjam sinais de ideação ou comportamentos suicidas.

Reações adversas cutâneas graves (SCAR)

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), as quais podem ser fatais ou potencialmente fatais, em associação ao tratamento com perampanel (frequência desconhecida; ver secção 4.8).

No momento da prescrição, os doentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas e deve proceder-se a uma monitorização atenta de reações cutâneas.

Os sintomas da DRESS incluem tipicamente, entre outros sintomas, febre, erupção cutânea associada a envolvimento de outro sistema de órgãos, linfadenopatia, provas da função hepática anormais e eosinofilia. É importante ter em conta que podem apresentar-se manifestações precoces de hipersensibilidade, p. ex., febre e linfadenopatia, mesmo quando a erupção cutânea não é evidente.

Os sintomas de SSJ incluem tipicamente, entre outros sintomas, descolamento da pele (necrose epidérmica/bolha) < 10%, pele eritematosa (confluente), progressão rápida, lesões em alvo atípicas e dolorosas e/ou máculas purpúricas em ampla disseminação ou eritema grande (confluente), envolvimento bolhoso/erosivo de mais de 2 membranas mucosas.

Se surgirem sinais e sintomas indicativos destas reações, o tratamento com perampanel deve ser interrompido imediatamente e considerar-se uma alternativa de tratamento (conforme for adequado).

Se o doente desenvolver uma reação grave, como SSJ ou DRESS, com a utilização de perampanel, o tratamento com perampanel não pode, em momento algum, ser reiniciado.

Crises de ausência e mioclónicas

As crises de ausência e mioclónicas são dois tipos de convulsões generalizadas comuns que ocorrem frequentemente em doentes com IGE. Outros antiépiléticos são conhecidos por induzirem ou agravarem estes tipos de convulsões. Os doentes com crises mioclónicas e crises de ausência devem ser monitorizados durante o tratamento com Fycompa.

Doenças do sistema nervoso

O perampanel pode causar tonturas e sonolência e, conseqüentemente, pode influenciar a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Contraceptivos hormonais

Em doses de 12 mg/dia, Fycompa pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais contendo progestativos; nestas circunstâncias, recomendam-se outras formas não hormonais de contraceção durante a utilização de Fycompa (ver secção 4.5).

Quedas

Parece haver um risco acrescido de quedas, especialmente nos idosos; a razão subjacente não é clara.

Agressão, perturbação psicótica

Foram notificados casos de comportamento agressivo, hostil e anormal em doentes a receber terapêutica com perampanel. Em ensaios clínicos, em doentes tratados com perampanel, foram notificados casos de agressão, cólera, irritabilidade e perturbação psicótica com maior frequência nas doses mais elevadas. A maioria dos acontecimentos notificados foram ligeiros ou moderados e os doentes recuperaram espontaneamente ou com o ajuste da dose. No entanto, observou-se que alguns doentes tinham pensamentos de causar lesão a terceiros, de agressão física ou apresentavam um comportamento ameaçador (<1% nos ensaios clínicos com perampanel). Foi comunicada a ocorrência de ideação homicida em doentes. Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser aconselhados a alertar imediatamente um profissional de saúde caso se observem alterações significativas no humor ou nos padrões de comportamento. Caso venham a ocorrer estes sintomas, a posologia de perampanel deve ser reduzida e a descontinuação deve ser considerada se os sintomas forem graves (ver secção 4.2).

Abuso potencial

Devem tomar-se precauções em doentes com antecedentes de abuso de substâncias e o doente deve ser monitorizado quanto a sintomas de abuso de perampanel.

Medicamentos antiepiléticos indutores das CYP3A concomitantes

As taxas de resposta após adição de perampanel em doses fixas foram menores quando os doentes receberam concomitantemente medicamentos antiepiléticos indutores das CYP3A (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) em comparação com as taxas de resposta em doentes que receberam concomitantemente medicamentos antiepiléticos não indutores enzimáticos. A resposta dos doentes deve ser monitorizada quando estes mudam de medicamentos antiepiléticos não indutores para medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos e vice-versa. Dependendo da resposta clínica individual e da tolerabilidade, a dose pode ser aumentada ou diminuída 2 mg de cada vez (ver secção 4.2).

Outros medicamentos indutores ou inibidores do citocromo P450 (não antiepiléticos) concomitantes

Os doentes devem ser frequentemente monitorizados quanto à tolerabilidade e resposta clínica quando se adicionam ou retiram indutores ou inibidores do citocromo P450, porque os níveis plasmáticos de perampanel podem diminuir ou aumentar; a dose de perampanel pode necessitar de ser devidamente ajustada.

Hepatotoxicidade

Foram notificados casos de hepatotoxicidade (principalmente enzima hepática aumentada) com perampanel em combinação com outros fármacos antiepiléticos. Caso se observe um aumento das enzimas hepáticas, deve considerar-se a monitorização da função hepática.

Excipientes

Intolerância à lactose

Fycompa contém lactose, portanto, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fycompa não é considerado um indutor ou inibidor potente das enzimas do citocromo P450 ou da UGT (ver secção 5.2).

Contraceptivos hormonais

Em mulheres saudáveis medicadas com 12 mg (mas não 4 ou 8 mg/dia) durante 21 dias concomitantemente com um contraceptivo oral combinado, Fycompa demonstrou diminuir a exposição ao levonorgestrel (valores médios da C_{max} e da AUC diminuíram ambos em 40%). A AUC do etinilestradiol não foi afetada por Fycompa na dose de 12 mg e a C_{max} diminuiu 18%. Por conseguinte, deve ter-se em consideração a possibilidade de diminuição da eficácia dos contraceptivos hormonais contendo progestativos em mulheres que necessitam de Fycompa na dose de 12 mg/dia, e deve utilizar-se um método fiável adicional (dispositivo intra-uterino [DIU], preservativo) (ver secção 4.4).

Interações entre Fycompa e outros medicamentos antiepiléticos:

As interações potenciais entre Fycompa e outros medicamentos antiepiléticos foram analisadas em estudos clínicos. Uma análise farmacocinética populacional de três estudos agrupados de Fase 3 em doentes adolescentes e adultos com crises epiléticas parciais avaliou o efeito do Fycompa (até 12 mg, uma vez por dia) na farmacocinética de outros antiepiléticos. Noutra análise farmacocinética populacional de dados agrupados de 20 estudos de Fase 1 em indivíduos saudáveis, com até 36 mg de Fycompa, e um estudo de Fase 2 e seis estudos de Fase 3 em doentes pediátricos, adolescentes e adultos com crises epiléticas parciais ou convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, com até 16 mg de Fycompa uma vez por dia, foi avaliado o efeito de antiepiléticos concomitantes na

depurção do perampanel. O efeito destas interações na concentração média no estado de equilíbrio está resumido na tabela seguinte.

Antiepilético coadministrado	Influência do antiepilético na concentração de Fycompa	Influência de Fycompa na concentração do antiepilético
Carbamazepina	Diminuição de 3 vezes	Diminuição <10%
Clobazam	Sem influência	Diminuição <10%
Clonazepam	Sem influência	Sem influência
Lamotrigina	Sem influência	Diminuição <10%
Levetiracetam	Sem influência	Sem influência
Oxcarbazepina	Diminuição de 2 vezes	Aumento de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Diminuição de 20%	Sem influência
Fenitoína	Diminuição de 2 vezes	Sem influência
Topiramato	Diminuição de 20%	Sem influência
Ácido valpróico	Sem influência	Diminuição <10%
Zonisamida	Sem influência	Sem influência

1) O metabolito ativo mono-hidroxicarbazepina não foi estudado.

Com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais e doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, a depuração total de Fycompa aumentou quando foi coadministrado com carbamazepina (3 vezes) e fenitoína ou oxcarbazepina (2 vezes), que são indutores conhecidos das enzimas do metabolismo (ver secção 5.2). Este efeito deve ser tido em consideração e deve ser controlado quando se adicionam ou interrompem estes antiepiléticos no regime terapêutico de um doente. O clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramato, zonisamida, clobazam, lamotrigina e ácido valpróico não afetaram de forma clinicamente relevante a depuração do Fycompa.

Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais, Fycompa não afetou a depuração do clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, topiramato, zonisamida, carbamazepina, clobazam, lamotrigina e ácido valpróico de maneira clinicamente relevante com a dose mais elevada de perampanel avaliada (12 mg/dia).

Verificou-se que o perampanel diminuiu a depuração da oxcarbazepina em 26%. A oxcarbazepina é rapidamente metabolizada pela enzima citosólica redutase originando o metabolito ativo, a mono-hidroxicarbazepina. Desconhece-se qual o efeito do perampanel nas concentrações da mono-hidroxicarbazepina.

O perampanel é administrado até obtenção do efeito clínico independentemente de outros antiepiléticos.

Efeito do perampanel nos substratos das CYP3A

Em indivíduos saudáveis, Fycompa (6 mg uma vez por dia durante 20 dias) diminuiu a AUC do midazolam em 13%. Não é de excluir uma diminuição mais pronunciada na exposição do midazolam (ou outros substratos sensíveis das CYP3A) para doses mais elevadas de Fycompa.

Efeito de indutores do citocromo P450 na farmacocinética do perampanel

Prevê-se que indutores potentes do citocromo P450, como a rifampicina e o hipericão, diminuam as concentrações de perampanel e não se excluiu o potencial para concentrações plasmáticas mais elevadas dos metabolitos reativos na sua presença. Demonstrou-se que o felbamato diminuiu as concentrações de alguns medicamentos e que também pode diminuir as concentrações do perampanel.

Efeito de inibidores do citocromo P450 na farmacocinética do perampanel

Em voluntários saudáveis, o inibidor do CYP3A4 cetoconazol (400 mg uma vez ao dia durante 10 dias) aumentou a AUC do perampanel em 20% e prolongou a semivida do perampanel em 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Não são de excluir efeitos maiores quando o perampanel é combinado com um inibidor do CYP3A com uma semivida mais longa que o cetoconazol ou quando o inibidor é administrado em tratamentos mais prolongados.

Levodopa

Em indivíduos saudáveis, Fycompa (4 mg uma vez por dia durante 19 dias) não teve qualquer efeito sobre C_{max} ou a AUC de levodopa.

Álcool

Os efeitos do perampanel sobre tarefas que envolvem o estado de alerta e vigilância tal como a capacidade de conduzir, foram aditivos ou supra-aditivos aos efeitos do próprio álcool, como se verificou num estudo de interação farmacodinâmica em indivíduos saudáveis. A administração repetida de 12 mg/dia de perampanel aumentou os níveis de cólera, confusão e depressão, de acordo com a avaliação efetuada utilizando a escala de classificação do Perfil de Estados de Humor (*Profile of Mood State*) de 5 pontos (ver secção 5.1). Estes efeitos também podem ser observados quando Fycompa é utilizado em associação com outros depressores do sistema nervoso central (SNC).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Num estudo farmacocinético populacional de doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e de crianças com idades entre os 4 e os 11 anos, não se observaram diferenças dignas de nota em comparação com a população adulta.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar e contraceção masculina e feminina

Fycompa não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos a menos que claramente necessário. Fycompa pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais contendo progestativos. Por esse motivo, recomenda-se uma forma não hormonal de contraceção adicional (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de perampanel em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas). Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos teratogénicos em ratos ou coelhos, mas observou-se embriotoxicidade em ratos em doses tóxicas maternas (ver secção 5.3). Fycompa não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Estudos em ratas lactantes revelaram excreção de perampanel e/ou dos seus metabolitos no leite (para informações ver secção 5.3). Não se sabe se o perampanel é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Fycompa tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

No estudo de fertilidade em ratos, observaram-se ciclos estrais prolongados e irregulares na dose elevada (30 mg/kg) em fêmeas; contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade dos machos (ver secção 5.3). O efeito do perampanel sobre a fertilidade humana não foi estabelecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fycompa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. O perampanel pode causar tonturas e sonolência e, conseqüentemente, pode influenciar a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Os doentes são aconselhados a não conduzir um veículo, utilizar máquinas complexas ou efetuar outras atividades potencialmente perigosas até saberem se o perampanel afeta a sua capacidade para efetuar estas tarefas (ver secções 4.4 e 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em todos os ensaios controlados e não controlados em doentes com crises epiléticas parciais, 1.639 doentes foram medicados com perampanel dos quais foram tratados 1.147 durante 6 meses e 703 durante mais de 12 meses.

No estudo controlado e não controlado em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, 114 doentes receberam perampanel, dos quais 68 foram tratados durante 6 meses e 36 durante mais de 12 meses.

Reações adversas que levaram à descontinuação:

Nos ensaios clínicos controlados de Fase 3 de crises epiléticas parciais, a taxa de descontinuação em consequência de uma reação adversa foi de 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) e 13,7% (35/255) em doentes aleatorizados para receberem perampanel, respetivamente, nas doses recomendadas de 4 mg, 8 mg e 12 mg/dia, e de 1,4% (6/442) em doentes aleatorizados para receberem placebo. As reações adversas que mais frequentemente ($\geq 1\%$ do total de doentes do grupo de perampanel e superior ao placebo) causaram descontinuação foram tonturas e sonolência.

No ensaio clínico controlado de Fase 3 de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, a taxa de descontinuação como resultado de uma reação adversa foi de 4,9% (4/81) em doentes aleatorizados para receberem 8 mg de perampanel e 1,2% (1/82) em doentes aleatorizados para receberem placebo. A reação adversa que levou mais frequentemente a descontinuação ($\geq 2\%$ no grupo do perampanel e superior ao placebo) foi tonturas.

Utilização pós-comercialização

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), em associação ao tratamento com perampanel (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas, que foram identificadas com base na revisão da base de dados de segurança de todos os estudos clínicos com Fycompa, estão indicadas por Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação das reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite Aumento do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico		Agressão Cólera Ansiedade Estado confusional	Ideação suicida Tentativa de suicídio Alucinações Perturbação psicótica	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Sonolência	Ataxia Disartria Perturbação do equilíbrio Irritabilidade		
Afeções oculares		Diplopia Visão desfocada		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		
Doenças gastrointestinais		Náuseas		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)* Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia		
Perturbações gerais		Perturbação da marcha Fadiga		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda		

* Ver secção 4.4.

População pediátrica

Tendo como fundamento a base de dados dos ensaios clínicos de 196 adolescentes expostos ao perampanel em estudos em dupla ocultação em crises epilépticas parciais e convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, o perfil global de segurança em adolescentes foi semelhante ao dos adultos, com exceção da agressão, a qual foi observada com mais frequência nos adolescentes do que nos adultos.

Segundo a base de dados do ensaio clínico de 180 doentes pediátricos expostos ao perampanel num estudo multicêntrico aberto, o perfil de segurança geral em crianças foi semelhante ao estabelecido para adolescentes e adultos, exceto no que se refere a sonolência, irritabilidade, agressividade e agitação, as quais foram observadas mais frequentemente no estudo pediátrico em comparação com os estudos em adolescentes e adultos.

Os dados disponíveis sobre crianças não sugerem quaisquer efeitos clinicamente significantes do perampanel nos parâmetros de crescimento e desenvolvimento, incluindo o peso corporal, a altura, a função tiroideia, o nível do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1), a cognição (conforme avaliado pelo programa de avaliação neuropsicológico AldenkampBaker [ABNAS]), o comportamento (conforme avaliado pela lista de verificação do comportamento da criança [CBCL, Child Behavior Checklist]) e dexteridade (conforme avaliado pelo Teste de pegboard ranhurado Lafayette [LGPT, Lafayette Grooved Pegboard Test]). No entanto, os efeitos a longo prazo [superiores a 1 ano] na aprendizagem, na inteligência, no crescimento, na função endócrina e na puberdade em crianças permanecem desconhecidos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Na pós-comercialização, registaram-se casos de sobredosagem intencional e acidental em doentes pediátricos com doses de perampanel até 36 mg e em pacientes adultos com doses até 300 mg. As reações adversas observadas incluíam estado mental alterado, agitação, comportamento agressivo, coma e depressão da consciência. Os doentes recuperaram sem sequelas.

Não existe um antídoto específico disponível para os efeitos do perampanel.

Estão indicados cuidados gerais de suporte do doente, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Tendo em consideração a sua semivida prolongada, os efeitos causados pelo perampanel podem ser prolongados. Devido à depuração renal baixa, é pouco provável que intervenções especiais como diurese forçada, diálise e hemoperfusão tenham qualquer utilidade.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, Código ATC: N03AX22

Mecanismo de ação

O perampanel é o primeiro da classe de antagonistas seletivos, não competitivos do recetor ionotrópico do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) do glutamato em neurónios pós-sinápticos. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e está implicado em várias afeções neurológicas causadas por sobre-excitação neuronal. Pensa-se que a ativação dos recetores do AMPA pelo glutamato é responsável por uma transmissão sináptica excitatória mais rápida no cérebro. Em estudos *in vitro*, o perampanel não competiu com o AMPA pela ligação aos recetores do AMPA, mas a ligação do perampanel foi deslocada pelos antagonistas não competitivos destes recetores, indicando que o perampanel é um antagonista não competitivo dos recetores do AMPA. *In vitro*, o perampanel inibiu o aumento induzido pelo AMPA do cálcio intracelular [mas não o aumento induzido pelo ácido N-metil-D-aspártico (NMDA)]. *In vivo*, o

perampanel prolongou significativamente a latência de crises num modelo de crises epiléticas induzidas pelo AMPA.

O mecanismo preciso pelo qual o perampanel exerce os seus efeitos antiepiléticos no ser humano ainda não foi completamente esclarecido.

Efeitos farmacodinâmicos

Uma análise farmacocinética-farmacodinâmica (eficácia) foi realizada com base em dados agrupados de 3 ensaios de eficácia em crises epiléticas parciais. Para além disso, foi efetuada uma análise farmacocinética-farmacodinâmica (eficácia) num ensaio de eficácia para as convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias. Em ambas as análises, a exposição ao perampanel está correlacionada com a diminuição da frequência de crises.

Desempenho psicomotor

Doses únicas e múltiplas de 8 mg e 12 mg alteraram o desempenho psicomotor em voluntários saudáveis de maneira relacionada com a dose. Os efeitos do perampanel sobre tarefas complexas como a capacidade de conduzir foram aditivos ou supra-aditivos aos efeitos perturbadores do álcool. Os testes do desempenho psicomotor voltaram aos valores iniciais ao fim de 2 semanas após a cessação da administração de perampanel.

Função cognitiva

Num estudo em voluntários saudáveis para avaliar os efeitos do perampanel na atenção e memória utilizando uma bateria padrão de avaliações, não se detetaram quaisquer efeitos do perampanel após doses únicas e múltiplas até 12 mg/dia.

Num estudo controlado com placebo conduzido em doentes adolescentes, não foram observadas alterações cognitivas significativas em relação ao placebo, conforme medido pela pontuação global da cognição do sistema de investigação de fármacos cognitivos (*Cognitive Drug Research [CDR] System Global Cognition Score*) para o perampanel. Na extensão sem ocultação, não foram observadas alterações significativas na pontuação global do sistema CDR após 52 semanas de tratamento com perampanel (ver secção 5.1 População pediátrica).

Num estudo não controlado aberto conduzido em doentes pediátricos, não foram observadas alterações clinicamente importantes na cognição relativamente aos valores iniciais, conforme medido através do ABNAS, após o tratamento adjuvante com perampanel (consulte a secção 5.1 População pediátrica).

Atenção e humor

Os níveis de atenção (despertar) diminuíram de maneira relacionada com a dose em indivíduos saudáveis aos quais se administraram doses de perampanel entre 4 e 12 mg/dia. O humor deteriorou-se apenas após a administração da dose de 12 mg/dia; as alterações do humor foram pequenas e refletiram uma diminuição geral da atenção. A administração repetida de 12 mg/dia de perampanel também aumentou os efeitos do álcool sobre a vigilância e a atenção e aumentou os níveis de cólera, confusão e depressão de acordo com a avaliação utilizando a escala de classificação do Perfil de Estados de Humor de 5 pontos.

Eletrofisiologia cardíaca

O perampanel não prolongou o intervalo QTc quando administrado em doses diárias até 12 mg/dia e não teve um efeito relacionado com a dose ou clinicamente importante sobre a duração do QRS.

Eficácia e segurança clínicas

Crises epiléticas parciais

A eficácia de perampanel em crises epiléticas parciais foi estabelecida em três ensaios multicêntricos, controlados com placebo, com dupla ocultação, aleatorizados, de 19 semanas, da terapêutica adjuvante em doentes adultos e adolescentes. Os doentes tinham crises epiléticas parciais com ou sem generalização secundária e não estavam adequadamente controlados com a administração

concomitante de um a três antiepiléticos. Durante um período inicial de 6 semanas, era necessário que os doentes tivessem mais do que cinco crises sem um período livre de crises superior a 25 dias. Nestes três ensaios, os doentes tiveram uma duração média de epilepsia de aproximadamente 21,06 anos. Entre 85,3% e 89,1% dos doentes estavam a tomar concomitantemente dois a três antiepiléticos, com ou sem estimulação simultânea do nervo vago.

Dois estudos (estudos 304 e 305) compararam as doses de 8 mg/dia e de 12 mg/dia de perampanel com placebo e o terceiro estudo (estudo 306) comparou as doses de 2, 4 e 8 mg/dia de perampanel com placebo. Nos três ensaios, após uma Fase Inicial de 6 semanas para estabelecer a frequência de crises no início antes da aleatorização, os doentes foram aleatorizados e titulados para a dose aleatorizada. Durante a Fase de Titulação nos três ensaios, o tratamento foi iniciado na dose de 2 mg/dia que foi aumentada em incrementos semanais de 2 mg/dia até à dose desejada. Os doentes que tinham acontecimentos adversos intoleráveis podiam permanecer na mesma dose ou numa dose que era diminuída para a dose anteriormente tolerada. Nos três ensaios, a Fase de Titulação foi seguida de uma Fase de Manutenção que durou 13 semanas, durante a qual os doentes foram mantidos numa dose estável de perampanel.

As taxas agrupadas de respondedores de 50% foram placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% e 12 mg 35%. Observou-se um efeito estatisticamente significativo na diminuição da frequência de crises convulsivas em 28 dias (desde o Início até à Fase de tratamento) com o tratamento com perampanel nas doses de 4 mg/dia (Estudo 306), 8 mg/dia (Estudos 304, 305 e 306) e 12 mg/dia (Estudos 304 e 305) em comparação com o grupo do placebo. As taxas de respondedores de 50% nos grupos de 4 mg, 8 mg e 12 mg foram respetivamente de 23,0%, 31,5% e 30,0% em associação com medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos e foram de 33,3%, 46,5% e 50,0% quando o perampanel foi administrado em associação com medicamentos antiepiléticos não indutores enzimáticos. Estes estudos indicam que a administração uma vez por dia de perampanel nas doses de 4 mg a 12 mg foi significativamente mais eficaz do que o placebo como tratamento adjuvante nesta população.

Os dados de estudos controlados com placebo demonstram que se observa uma melhoria no controlo das crises epiléticas, com uma dose de 4 mg de perampanel uma vez por dia e que este benefício é intensificado com o aumento da dose para 8 mg/dia. Não se observou um benefício da eficácia na dose de 12 mg em comparação com a dose de 8 mg na população global. Observou-se benefício na dose de 12 mg em alguns doentes que toleraram a dose de 8 mg e quando a resposta clínica a esta dose foi insuficiente. Obteve-se uma diminuição clinicamente significativa da frequência de crises epiléticas relativamente ao placebo logo na segunda semana de administração quando os doentes atingiram a dose diária de 4 mg.

1,7 a 5,8% dos doentes a fazerem perampanel nos estudos clínicos ficaram livres de convulsões durante o período de manutenção de 3 meses em comparação com 0% – 1,0% a fazerem placebo.

Estudo de prolongamento aberto

Noventa e sete por cento dos doentes que completaram os ensaios aleatorizados em doentes com crises epiléticas parciais foram incluídos no estudo de prolongamento aberto (n=1186). Os doentes do ensaio aleatorizado passaram para perampanel durante 16 semanas, às quais se seguiu um período de manutenção prolongado (≥ 1 ano). A dose diária média foi em média de 10,05 mg.

Convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias

O perampanel foi estabelecido como terapêutica adjuvante em doentes com 12 anos de idade ou mais com epilepsia idiopática generalizada, com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (Estudo 332). Foram aleatorizados doentes elegíveis a fazerem uma dose estável com 1 a 3 antiepiléticos, com pelo menos 3 convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias durante o período inicial de 8 semanas para receberem perampanel ou placebo. A população incluiu 164 doentes (perampanel N=82, placebo N=82). Os doentes foram titulados durante quatro semanas até atingirem uma dose alvo de 8 mg por dia ou a dose mais elevada tolerada e foram tratados durante mais 13 semanas com o último nível de dose atingido no final do período de titulação. O período de tratamento total foi de 17 semanas. O fármaco em estudo foi administrado uma vez por dia.

A taxa de resposta de 50% para as convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias durante o período de manutenção foi significativamente mais elevada no grupo do perampanel (58,0%) do que no grupo do placebo (35,8%), $P=0,0059$. A taxa de resposta de 50% foi de 22,2% em combinação com os medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos e foi de 69,4% quando o perampanel foi administrado em combinação com medicamentos antiepiléticos não indutores enzimáticos. O número de doentes a fazerem perampanel e a tomarem medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos foi pequeno ($n = 9$). A alteração percentual mediana na frequência de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias por 28 dias durante os períodos de titulação e de manutenção (combinados) em relação à pré-aleatorização foi maior com perampanel (-76,5%) do que com o placebo (-38,4%), $P<0,0001$. Durante o período de manutenção de 3 meses, 30,9% (25/81) dos doentes a fazerem perampanel nos estudos clínicos ficaram livres de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias em comparação com 12,3% (10/81) a fazerem placebo.

Outros subtipos de crises epiléticas idiopáticas generalizadas

A eficácia e segurança do perampanel não foram estabelecidas em doentes com crises mioclónicas. Os dados disponíveis são insuficientes para se tirarem quaisquer conclusões.

A eficácia do perampanel no tratamento de crises de ausência não foi demonstrada.

No estudo 332, em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias que tiveram também crises mioclónicas concomitantes, atingiu-se ausência de crises epiléticas em 16,7% (4/24) dos doentes a fazerem perampanel em comparação com 13,0% (3/23) a fazerem placebo. Nos doentes com crises de ausência concomitantes, atingiu-se ausência de crises epiléticas em 22,2% (6/27) dos doentes a fazerem perampanel em comparação com 12,1% (4/33) a fazerem placebo. Atingiu-se ausência de todas as crises epiléticas em 23,5% (19/81) dos doentes a fazerem perampanel em comparação com 4,9% (4/81) dos doentes a fazerem placebo.

Fase de prolongamento aberto

Dos 140 doentes que completaram o estudo 332, 114 doentes (81,4%) tinham entrado na fase de prolongamento. Os doentes do ensaio aleatorizado fizeram a passagem para o perampanel ao longo de 6 semanas seguidas de um período de manutenção a longo prazo (≥ 1 ano). Na fase de prolongamento, 73,7% (84/114) dos doentes tiveram uma dose diária modal de perampanel superior a 4 a 8 mg/dia e 16,7% (19/114) tiveram uma dose diária modal superior a 8 a 12 mg/dia. Observou-se uma diminuição na frequência de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias de pelo menos 50% em 65,9% (29/44) dos doentes após 1 ano de tratamento durante a fase de prolongamento (em relação à sua frequência de convulsões inicial pré-perampanel). Estes dados foram consistentes com aqueles correspondentes às alterações percentuais na frequência de convulsões e mostraram que a taxa de resposta de 50% para as convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias foi geralmente estável ao longo do tempo desde por volta da semana 26 até ao fim do ano 2. Foram observados resultados semelhantes quando todas as convulsões e ausência versus convulsões mioclónicas foram avaliadas ao longo do tempo.

Conversão para monoterapia

Num estudo retrospectivo de prática clínica, 51 doentes com epilepsia que receberam perampanel como tratamento adjuvante foram convertidos para perampanel em monoterapia. A maioria destes doentes tinham antecedentes de crises epiléticas parciais. Destes, 14 doentes (27%) reverteram para a terapêutica adjuvante nos meses seguintes. Trinta e quatro (34) doentes foram seguidos durante pelo menos 6 meses e, destes, 24 doentes (71%) permaneceram com perampanel em monoterapia durante pelo menos 6 meses. Dez (10) doentes foram seguidos durante pelo menos 18 meses e, destes, 3 doentes (30%) permaneceram com perampanel em monoterapia durante pelo menos 18 meses.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Fycompa em um ou mais subgrupos da população pediátrica em epilepsias refratárias ao tratamento (síndromes de epilepsia relacionadas com a localização e a idade) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização em adolescentes e pediátrica).

Os três estudos de referência de Fase 3, controlados com placebo, com dupla ocultação, incluíram 143 adolescentes com idades entre 12 e 18 anos. Os resultados nestes adolescentes foram semelhantes aos observados na população adulta.

O Estudo 332 incluiu 22 adolescentes entre os 12 e 18 anos de idade. Os resultados nestes adolescentes foram semelhantes aos que foram observados na população adulta.

Efetuiu-se um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 19 semanas de duração, com uma fase de extensão sem ocultação (estudo 235) para avaliar os efeitos a curto prazo de Fycompa (intervalo de dose alvo de 8 a 12 mg, uma vez por dia) como terapêutica adjuvante na cognição, em 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) doentes adolescentes, com idades entre os 12 anos e menos de 18 anos, com crises epiléticas parciais não adequadamente controladas. A função cognitiva foi avaliada pela pontuação-t global da cognição do sistema de investigação de fármacos cognitivos (*Cognitive Drug Research [CDR] System Global Cognition t-Score*), que é uma pontuação composta derivada de 5 domínios que testa o Poder de Atenção, a Continuidade da Atenção, a Qualidade da Memória Episódica Secundária, a Qualidade da Memória de Trabalho e a Velocidade de Memória. A alteração média (DP) desde o início do estudo até ao fim do tratamento com dupla ocultação (19 semanas) na pontuação-t global da cognição do sistema de CDR foi de 1,1 (7,14) no grupo do placebo e (menos) -1,0 (8,86) no grupo do perampanel, com a diferença entre os grupos de tratamento em médias de mínimos quadrados (IC de 95%) = (menos) -2,2 (-5,2; 0,8). Não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento ($p = 0,145$). As pontuações-t globais da cognição do sistema CDR para o placebo e perampanel foram de 41,2 (10,7) e 40,8 (13,0), respetivamente, no início do estudo. Nos doentes com perampanel na extensão sem ocultação ($n = 112$), a alteração média (DP) desde o início do estudo até ao fim do tratamento sem ocultação (52 semanas) na pontuação-t global da cognição do sistema CDR foi de (menos) -1,0 (9,91). Isto não foi estatisticamente significativo ($p = 0,96$). Após um máximo de 52 semanas de tratamento com perampanel ($n = 114$), não se observou qualquer efeito no crescimento ósseo. Não se observaram quaisquer efeitos na altura, peso e desenvolvimento sexual no seguimento de até 104 semanas de tratamento ($n = 114$).

Foi realizado um estudo não controlado aberto (Estudo 311) para avaliar a relação exposição-eficácia do perampanel como terapia adjuvante em 180 doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos de idade) com crises epiléticas parciais ou convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias controladas de forma inadequada. Os doentes foram titulados ao longo de 11 semanas para uma dose alvo de 8 mg/dia ou a dose máxima tolerada (sem exceder os 12 mg/dia) para doentes que não tomam antiepiléticos indutores das CYP3A concomitantes (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina e fenitoína) ou 12 mg/dia ou a dose máxima tolerada (não exceder 16 mg/dia) para doentes que tomam antiepiléticos indutores das CYP3A concomitantes. A dose de perampanel obtida no final da titulação foi mantida durante 12 semanas (para um total de 23 semanas de exposição) no final do estudo base. Os doentes que entraram na Fase de prolongamento foram tratados durante mais 29 semanas para uma duração de exposição total de 52 semanas.

Em doentes com crises epiléticas parciais ($n = 148$ doentes), a alteração mediana na frequência de convulsões por 28 dias, a taxa de resposta de 50% ou superior e a taxa sem convulsões após as 23 semanas do tratamento com perampanel foram -40,1%, 46,6% ($n = 69/148$) e 11,5% ($n = 17/148$), respetivamente, para crises epiléticas parciais totais. Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: $n = 108$ doentes, -69,4%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 62,0%, $n = 67/108$) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 13,0%, $n = 14/108$) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel.

Num subconjunto de doentes com crises epiléticas parciais com convulsões generalizadas secundárias ($n = 54$ doentes), os valores correspondentes foram -58,7%, 64,8% ($n = 35/54$) e 18,5% ($n = 10/54$), respetivamente, para convulsões tónico-clónicas generalizadas secundárias. Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: $n = 41$ doentes, -73,8%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 80,5%, $n = 33/41$) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 24,4%, $n = 10/41$) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel.

Em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias (n = 22 doentes, com 19 doentes com idades compreendidas entre os 7 e os 12 anos e 3 doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 7 anos), a alteração mediana na frequência de convulsões por 28 dias, a taxa de resposta de 50% ou superior e taxa sem convulsões foram de -69,2%, 63,6% (n = 14/22) e 54,5% (n = 12/22), respetivamente. Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: n = 13 doentes, -100,0%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 61,5%, n = 8/13) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 38,5%, n = 5/13) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel. Estes resultados deve ser considerados cautelosamente, uma vez que o número de doentes é muito pequeno.

Foram obtidos resultados semelhantes num subconjunto de doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias de epilepsia idiopática generalizada (IGE) (n = 19 doentes, com 17 doentes com idades compreendidas entre os 7 e os 12 anos e 2 doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 7 anos; os valores correspondentes foram -56,5%, 63,2% (n = 12/19) e 52,6% (n = 10/19), respetivamente). Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: n = 11 doentes, -100,0%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 54,5%, n = 6/11) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 36,4%, n = 4/11) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel. Estes resultados deve ser considerados cautelosamente, uma vez que o número de doentes é muito pequeno.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do perampanel foi estudada em indivíduos adultos saudáveis (intervalo etário de 18 a 79), doentes adultos, adolescentes e pediátricos com crises epiléticas parciais e convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, adultos com doença de Parkinson, adultos com neuropatia diabética, adultos com esclerose múltipla e doentes com compromisso da função hepática.

Absorção

O perampanel é prontamente absorvido após administração oral sem evidência de um metabolismo de primeira passagem pronunciado. A coadministração de comprimidos de perampanel com uma refeição com um elevado teor de gordura não teve qualquer impacto na exposição plasmática máxima (C_{max}) ou na exposição total (AUC_{0-inf}) do perampanel. A t_{max} sofreu um atraso de aproximadamente 1 hora em comparação com a que foi observada no estado de jejum.

Distribuição

Os dados de estudos *in vitro* indicam que o perampanel liga-se, em aproximadamente, 95% às proteínas plasmáticas.

Estudos *in vitro* indicam que o perampanel não é um substrato nem um inibidor significativo dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) 1B1 e 1B3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) 1, 2, 3 e 4, dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) 1, 2 e 3 e dos transportadores de efluxo glicoproteína P e Proteína de Resistência ao Cancro da Mama (BCRP).

Biotransformação

O perampanel é extensivamente metabolizado por oxidação primária e glucuronidação sequencial. O metabolismo do perampanel é mediado primariamente pela CYP3A com base nos resultados de estudos clínicos em indivíduos saudáveis aos quais foi administrado perampanel radiomarcado e apoiados por estudos *in vitro* utilizando CYP humanas recombinantes e microsomas hepáticos humanos.

Após a administração de perampanel radiomarcado, observaram-se apenas quantidades vestigiais de metabolitos do perampanel no plasma.

Eliminação

Após a administração de uma dose de perampanel radiomarcado a 8 indivíduos adultos ou idosos saudáveis, aproximadamente 30% da radioatividade recuperada foi detetada na urina e 70% nas fezes. Na urina e fezes, a radioatividade recuperada era composta principalmente por uma mistura de metabolitos oxidativos e conjugados. Numa análise farmacocinética populacional de dados agrupados de 19 estudos de Fase 1, a $t_{1/2}$ média do perampanel foi de 105 horas. Quando administrado em associação com o indutor potente das CYP3A, a carbamazepina, a $t_{1/2}$ média foi de 25 horas.

Linearidade/não linearidade

Numa análise farmacocinética populacional de dados agrupados de 20 estudos de Fase 1 em indivíduos saudáveis que receberam entre 0,2 e 36 mg de perampanel, em dose única ou várias doses, um estudo de Fase 2 e cinco estudos de Fase 3 em doentes com crises epiléticas parciais que receberam entre 2 e 16 mg/dia de perampanel e dois estudos de Fase 3 em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias que receberam entre 2 e 14 mg/dia de perampanel, observou-se uma relação linear entre a dose e as concentrações plasmáticas de perampanel.

Populações especiais

Compromisso da função hepática

A farmacocinética do perampanel após uma dose única de 1 mg foi avaliada em 12 doentes com compromisso ligeiro a moderado da função hepática (Child-Pugh A e B, respetivamente) em comparação com 12 indivíduos saudáveis, demograficamente correspondidos. A depuração aparente média do perampanel não ligado em doentes com compromisso ligeiro foi de 188 ml/min *vs.* 338 ml/min nos controlos correspondidos, e em doentes com compromisso moderado foi de 120 ml/min *vs.* 392 ml/min nos controlos correspondidos. A $t_{1/2}$ foi mais longa em doentes com compromisso ligeiro (306 h *vs.* 125 h) e com compromisso moderado (295 h *vs.* 139 h) em comparação com os indivíduos saudáveis correspondidos.

Compromisso da função renal

A farmacocinética do perampanel não foi formalmente avaliada em doentes com compromisso da função renal. O perampanel é eliminado quase exclusivamente por metabolismo seguido de excreção rápida dos metabolitos; observam-se apenas quantidades vestigiais de metabolitos do perampanel no plasma. Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais com depurações da creatinina que variavam entre 39 e 160 ml/min e estavam a receber perampanel até 12 mg/dia em ensaios clínicos controlados com placebo, a depuração do perampanel não foi influenciada pela depuração da creatinina. Numa análise da farmacocinética populacional de doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias que estavam a receber perampanel até 8 mg/dia num estudo clínico controlado com placebo, a depuração do perampanel não foi influenciada pela depuração da creatinina inicial.

Sexo

Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais medicados com perampanel até 12 mg/dia e doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias medicados com perampanel até 8 mg/dia, em ensaios clínicos controlados com placebo, a depuração do perampanel em indivíduos do sexo feminino (0,54 l/h) foi 18% mais baixa do que em indivíduos do sexo masculino (0,66 l/h).

Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais (intervalo de idades entre os 12 e os 74 anos) e com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias (intervalo de idades entre os 12 e os 58 anos) medicados com perampanel até 8 ou 12 mg/dia em ensaios clínicos controlados com placebo, não se verificaram quaisquer efeitos significativos da idade na depuração do perampanel. Não se considera necessário um ajuste da dose nos idosos (ver secção 4.2).

População pediátrica

Numa análise farmacocinética populacional de dados agrupados em crianças com idades compreendidas entre 4 e 11 anos, doentes adolescentes com idades ≥ 12 anos e adultos, a depuração do perampanel aumentou com o aumento do peso corporal. Consequentemente, é necessário o ajuste da dose em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos com um peso corporal < 30 kg (consulte a secção 4.2).

Estudos sobre interações medicamentosas:

Avaliação in vitro de interações medicamentosas

Inibição de enzimas metabolizadoras de fármacos

Em microssomas hepáticos humanos, o perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) teve um efeito inibidor fraco sobre a CYP2C8 e a UGT1A9 entre outras CYP e UGT hepáticas importantes.

Indução de enzimas metabolizadoras de fármacos

Em comparação com controlos positivos (incluindo fenobarbital, rifampicina), verificou-se que o perampanel induziu fracamente a CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) e a CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) entre outras CYP e UGT hepáticas importantes em culturas de hepatócitos humanos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

No estudo de fertilidade em ratos, observaram-se ciclos estrais prolongados e irregulares na dose máxima tolerada (30 mg/kg) em fêmeas; contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade dos machos.

A excreção no leite materno foi determinada em ratos 10 dias após o parto. Os níveis atingiram valores máximos ao fim de uma hora e foram 3,65 vezes superiores aos níveis no plasma.

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, observaram-se partos e condições de aleitamento anormais em doses tóxicas maternas e o número de nados-mortos aumentou na progenia. O desenvolvimento comportamental e reprodutivo da progenia não foi afetado, mas alguns parâmetros do desenvolvimento físico indicaram algum atraso, que provavelmente é secundário aos efeitos farmacológicos sobre do perampanel o SNC. A passagem placentar foi relativamente baixa; no feto foi detetada 0,09% ou menos da dose administrada.

Os dados não clínicos revelam que o perampanel não foi genotóxico e não teve potencial carcinogénico. A administração de doses máximas toleradas a ratos e macacos resultou em sinais clínicos a nível do SNC com uma base farmacológica e diminuição do peso corporal terminal. Não se observaram alterações diretamente atribuíveis ao perampanel na patologia clínica ou na histopatologia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fycompa 2 mg, 4 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo

Lactose mono-hidratada

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição

Povidona K-29/32

Estearato de magnésio (E470b)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo

Lactose mono-hidratada
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Povidona K-29/32
Celulose microcristalina
Estearato de magnésio (E470b)

Fycompa 2 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento por película

Hipromelose 2910
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Fycompa 4 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento por película

Hipromelose 2910
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Fycompa 6 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento por película

Hipromelose 2910
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Fycompa 8 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento por película

Hipromelose 2910
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)

Fycompa 10 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento por película

Hipromelose 2910

Talco

Macrogol 8000

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Laca de alumínio de indigotina FD&C Azul #2 (E132)

Fycompa 12 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento por película

Hipromelose 2910

Talco

Macrogol 8000

Dióxido de titânio (E171)

Laca de alumínio de indigotina FD&C Azul #2 (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/alumínio:

Fycompa 2 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem de 7 apenas para a primeira semana de administração, 28 e 98.

Fycompa 4 mg comprimidos revestidos por película

4 mg - Embalagens de 7, 28, 84 e 98.

Fycompa 6 mg comprimidos revestidos por película

6 mg - Embalagens de 7, 28, 84 e 98.

Fycompa 8 mg comprimidos revestidos por película

8 mg - Embalagens de 7, 28, 84 e 98.

Fycompa 10 mg comprimidos revestidos por película

10 mg - Embalagens de 7, 28, 84 e 98.

Fycompa 12 mg comprimidos revestidos por película

12 mg - Embalagens de 7, 28, 84 e 98.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/776/001-023

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de julho de 2012
Data da última renovação: 6 de abril de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 0,5 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 0,5 mg de perampanel.

Cada frasco de 340 ml contém 170 mg de perampanel.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada ml de suspensão oral contém 175 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral

Suspensão branca a esbranquiçada

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Fycompa (perampanel) destina-se ao tratamento adjuvante de:

- crises epiléticas parciais (POS) com ou sem convulsões generalizadas secundárias, em doentes com idade igual ou superior a 4 anos.
- convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias (PGTC) em doentes com idade igual ou superior a 7 anos com epilepsia generalizada idiopática (IGE).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Fycompa deve ser titulado de acordo com a resposta individual do doente, para otimizar o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade.

O perampanel em suspensão deve ser tomado por via oral uma vez por dia ao deitar.

Pode ser tomado com ou sem alimentos, mas de preferência sempre sob as mesmas condições. A mudança entre a formulação em comprimidos e a suspensão deve ser feita com precaução (ver secção 5.2).

O médico deve prescrever a formulação e a dosagem mais adequadas de acordo com o peso e a dose.

Crises epiléticas parciais

O perampanel, em doses de 4 mg/dia a 12 mg/dia, demonstrou ser uma terapêutica eficaz em crises epiléticas parciais.

A seguinte tabela resume a posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade. São fornecidos detalhes adicionais abaixo da tabela.

	Adulto/adolescente (idade igual ou superior a 12 anos)	Crianças (4 – 11 anos); peso:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Dose inicial recomendada	2 mg/dia (4 ml/dia)	2 mg/dia (4 ml/dia)	1 mg/dia (2 ml/dia)	1 mg/dia (2 ml/dia)
Titulação (etapas)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (2 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (2 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose de manutenção recomendada	4 – 8 mg/dia (8 – 16 ml/dia)	4 – 8 mg/dia (8 – 16 ml/dia)	4 – 6 mg/dia (8 – 12 ml/dia)	2 – 4 mg/dia (4 – 8 ml/dia)
Titulação (etapas)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (2 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	0,5 mg/dia (1 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose máxima recomendada	12 mg/dia (24 ml/dia)	12 mg/dia (24 ml/dia)	8 mg/dia (16 ml/dia)	6 mg/dia (12 ml/dia)

Adultos, adolescentes com idade ≥ 12 anos

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia (4 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (4 ml) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia (8 ml/dia) até 8 mg/dia (16 ml/dia). Dependendo da resposta clínica individual e da tolerância a uma dose de 8 mg/dia (16 ml/dia), a dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg/dia (4 ml/dia) até 12 mg/dia (24 ml/dia). Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 4 aos 11 anos) com um peso ≥ 30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia (4 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (4 ml/dia) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia (8 ml/dia) até 8 mg/dia (16 ml/dia). Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 8 mg/dia (16 ml/dia), a dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg/dia (4 ml/dia) até 12 mg/dia (24 ml/dia). Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 4 aos 11 anos de idade) com um peso entre 20 kg e < 30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia (2 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (2 ml/dia) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia (8 ml/dia) até 6 mg/dia (12 ml/dia). Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 6 mg/dia (12 ml/dia), a dose pode ser aumentada em incrementos de 1 mg/dia (2 ml/dia) até 8 mg/dia (16 ml/dia). Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação

concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 4 aos 11 anos de idade) com um peso < 20 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia (2 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (2 ml/dia) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 2 mg/dia (4 ml/dia) até 4 mg/dia (8 ml/dia). Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 4 mg/dia (8 ml/dia), a dose pode ser aumentada em incrementos de 0,5 mg/dia (1 ml/dia) até 6 mg/dia (12 ml/dia). Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias

O perampanel numa dose de até 8 mg/dia demonstrou ser eficaz nas convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias.

A seguinte tabela resume a posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 7 anos de idade. São fornecidos detalhes adicionais abaixo da tabela.

	Adulto/adolescente (idade igual ou superior a 12 anos)	Crianças (7 – 11 anos); peso:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Dose inicial recomendada	2 mg/dia (4 ml/dia)	2 mg/dia (4 ml/dia)	1 mg/dia (2 ml/dia)	1 mg/dia (2 ml/dia)
Titulação (etapas)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (2 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (2 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose de manutenção recomendada	Até 8 mg/dia (até 16 ml/dia)	4 – 8 mg/dia (8 – 16 ml/dia)	4 – 6 mg/dia (8 – 12 ml/dia)	2 – 4 mg/dia (4 – 8 ml/dia)
Titulação (etapas)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	2 mg/dia (4 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	1 mg/dia (2 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)	0,5 mg/dia (1 ml/dia) (não mais frequente do que intervalos semanais)
Dose máxima recomendada	12 mg/dia (24 ml/dia)	12 mg/dia (24 ml/dia)	8 mg/dia (16 ml/dia)	6 mg/dia (12 ml/dia)

Adultos, adolescentes com idade ≥ 12 anos

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia (4 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (4 ml) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) até se atingir uma dose de manutenção de 8 mg/dia (16 ml/dia). Conforme a resposta clínica individual e a tolerabilidade com uma dose de 8 mg/dia (16 ml/dia), a dose pode ser aumentada até 12 mg/dia (24 ml/dia), o que poderá ser eficaz em alguns doentes (ver secção 4.4). Os doentes que estejam a tomar concomitantemente medicamentos que não encurtam a semivida do perampanel (ver secção 4.5) não devem ser titulados com uma frequência superior a intervalos de 2 semanas. Os doentes que estejam a tomar concomitantemente medicamentos que encurtam a semivida do perampanel (ver secção 4.5) não devem ser titulados com uma frequência superior a intervalos de 1 semana.

Crianças (dos 7 aos 11 anos) com um peso ≥ 30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia (4 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 2 mg (4 ml) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia (8 ml/dia) até 8 mg/dia (16 ml/dia). Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 8 mg/dia (16 ml/dia), a dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg/dia (4 ml/dia) até 12 mg/dia (24 ml/dia). Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 7 aos 11 anos de idade) com um peso entre 20 kg e 30 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia (2 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (2 ml) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 4 mg/dia (8 ml/dia) até 6 mg/dia (12 ml/dia). Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 6 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 1 mg/dia (2 ml/dia) até 8 mg/dia (16 ml/dia). Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Crianças (dos 7 aos 11 anos de idade) com um peso < 20 kg

O tratamento com Fycompa deve ser iniciado com uma dose de 1 mg/dia (2 ml/dia). A dose pode ser aumentada com base na resposta clínica e tolerabilidade em incrementos de 1 mg (2 ml) (quer semanalmente, quer de 2 em 2 semanas, tendo em conta as considerações sobre a semivida descritas a seguir) para uma dose de manutenção de 2 mg/dia (4 ml/dia) até 4 mg/dia (8 ml/dia). Consoante a resposta clínica individual e a tolerabilidade à dose de 4 mg/dia (8 ml/dia), a dose pode ser aumentada em incrementos de 0,5 mg/dia (1 ml/dia) até 6 mg/dia (12 ml/dia). Os doentes a tomarem medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 2 semanas de intervalo entre titulações. Os doentes a que estejam a tomar medicação concomitante que encurte a semivida do perampanel (ver secção 4.5) devem ter, pelo menos, 1 semana de intervalo entre titulações.

Descontinuação

Recomenda-se que a descontinuação seja efetuada gradualmente de modo a minimizar o potencial de recorrência de convulsões. Contudo, devido à sua semivida longa e subsequente declínio lento das concentrações plasmáticas, o perampanel pode ser descontinuado abruptamente caso seja absolutamente necessário.

Doses esquecidas

Uma dose esquecida: como o perampanel tem uma semivida prolongada, o doente deve aguardar e tomar a dose seguinte no esquema habitual.

No caso de esquecimento de mais de 1 dose, durante um período contínuo inferior a 5 semividas [3 semanas em doentes que não tomam antiepiléticos indutores do metabolismo de perampanel, 1 semana em doentes que tomam antiepiléticos indutores do metabolismo de perampanel (ver secção 4.5)], deverá considerar-se reiniciar-se o tratamento a partir do último nível de dose.

Se um doente interrompeu o perampanel durante um período contínuo de mais de 5 semividas, aconselha-se a que sejam seguidas as recomendações da posologia inicial acima mencionadas.

Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

Os estudos clínicos de Fycompa na epilepsia não incluíram o número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de maneira diferente dos doentes mais jovens. A análise da informação de segurança em 905 doentes idosos tratados com perampanel (em estudos com dupla ocultação em indicações diferentes de epilepsia) não revelou diferenças no perfil de segurança relacionadas com a idade. Além da ausência de diferenças relacionadas com a idade na exposição ao perampanel, os resultados indicam que não é necessário ajuste posológico nos idosos. O perampanel deve ser utilizado com precaução em idosos tendo em conta o potencial de interações medicamentosas em doentes polimedicados (ver secção 4.4).

Compromisso da função renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso ligeiro da função renal. A utilização não é recomendada em doentes com compromisso moderado ou grave da função renal ou em doentes submetidos a hemodiálise.

Compromisso da função hepática

Os aumentos da dose em doentes com compromisso ligeiro ou moderado da função hepática devem basear-se na resposta clínica e na tolerabilidade. Em doentes com compromisso ligeiro ou moderado da função hepática, a dose pode ser iniciada com 2 mg (4 ml). A dose dos doentes deve ser aumentada gradualmente em doses de 2 mg (4 ml) em intervalos não inferiores a 2 semanas com base na tolerabilidade e eficácia.

A posologia do perampanel em doentes com compromisso ligeiro a moderado não deve exceder 8 mg. A utilização não é recomendada em doentes com compromisso grave da função hepática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de perampanel não foram ainda estabelecidas em crianças com menos de 4 anos na indicação para POS ou em crianças com menos de 7 anos na indicação para PGTC.

Modo de administração

Fycompa é apenas para via oral.

Preparação: o adaptador de premir do frasco (*press-in-bottle-adapter*, PIBA) que é fornecido na embalagem exterior do medicamento deve ser introduzido com firmeza no gargalo do frasco antes da utilização e deve permanecer colocado durante a utilização do frasco. A seringa para uso oral deve ser introduzida no PIBA e a dose deve ser extraída com o frasco invertido. A cápsula de fecho deve ser colocada após cada utilização. A cápsula de fecho adapta-se perfeitamente quando o PIBA está colocado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamentos suicidas em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos em diversas indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados controlados com placebo de medicamentos antiepiléticos revelou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamentos suicidas. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco acrescido com o perampanel.

Por conseguinte, os doentes (crianças, adolescentes e adultos) devem ser monitorizados para deteção de sinais de ideação e comportamentos suicidas, devendo ser considerado o tratamento apropriado. Os doentes (e os prestadores de cuidados dos doentes) devem ser aconselhados a consultar um médico caso surjam sinais de ideação ou comportamentos suicidas.

Reações adversas cutâneas graves (SCAR)

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), as quais podem ser fatais ou potencialmente fatais, em associação ao tratamento com perampanel (frequência desconhecida; ver secção 4.8).

No momento da prescrição, os doentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas e deve proceder-se a uma monitorização atenta de reações cutâneas.

Os sintomas da DRESS incluem tipicamente, entre outros sintomas, febre, erupção cutânea associada a envolvimento de outro sistema de órgãos, linfadenopatia, provas da função hepática anormais e eosinofilia. É importante ter em conta que podem apresentar-se manifestações precoces de hipersensibilidade, p. ex., febre e linfadenopatia, mesmo quando a erupção cutânea não é evidente.

Os sintomas de SSJ incluem tipicamente, entre outros sintomas, descolamento da pele (necrose epidérmica/bolha) < 10%, pele eritematosa (confluyente), progressão rápida, lesões em alvo atípicas e dolorosas e/ou máculas purpúricas em ampla disseminação ou eritema grande (confluyente), envolvimento bolhoso/erosivo de mais de 2 membranas mucosas.

Se surgirem sinais e sintomas indicativos destas reações, o tratamento com perampanel deve ser interrompido imediatamente e considerar-se uma alternativa de tratamento (conforme for adequado).

Se o doente desenvolver uma reação grave, como SSJ ou DRESS, com a utilização de perampanel, o tratamento com perampanel não pode, em momento algum, ser reiniciado.

Crises de ausência e mioclónicas

As crises de ausência e mioclónicas são dois tipos de convulsões generalizadas comuns que ocorrem frequentemente em doentes com IGE. Outros antiepiléticos são conhecidos por induzirem ou agravarem estes tipos de convulsões. Os doentes com crises mioclónicas e crises de ausência devem ser monitorizados durante o tratamento com Fycompa.

Doenças do sistema nervoso

O perampanel pode causar tonturas e sonolência e, conseqüentemente, pode influenciar a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Contraceptivos hormonais

Em doses de 12 mg/dia, Fycompa pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais contendo progestativos; nestas circunstâncias, recomendam-se outras formas não hormonais de contraceção durante a utilização de Fycompa (ver secção 4.5).

Quedas

Parece haver um risco acrescido de quedas, especialmente nos idosos; a razão subjacente não é clara.

Agressão, perturbação psicótica

Foram notificados casos de comportamento agressivo, hostil e anormal em doentes a receber terapêutica com perampanel. Em ensaios clínicos, em doentes tratados com perampanel, foram notificados casos de agressão, cólera, irritabilidade e perturbação psicótica com maior frequência nas doses mais elevadas. A maioria dos acontecimentos notificados foram ligeiros ou moderados e os doentes recuperaram espontaneamente ou com o ajuste da dose. No entanto, observou-se que alguns doentes tinham pensamentos de causar lesão a terceiros, de agressão física ou apresentavam um comportamento ameaçador (<1% nos ensaios clínicos com perampanel). Foi comunicada a ocorrência

de ideação homicida em doentes. Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser aconselhados a alertar imediatamente um profissional de saúde caso se observem alterações significativas no humor ou nos padrões de comportamento. Caso venham a ocorrer estes sintomas, a posologia de perampanel deve ser reduzida e a descontinuação deve ser considerada se os sintomas forem graves (ver secção 4.2).

Abuso potencial

Devem tomar-se precauções em doentes com antecedentes de abuso de substâncias e o doente deve ser monitorizado quanto a sintomas de abuso de perampanel.

Medicamentos antiepiléticos indutores das CYP3A concomitantes

As taxas de resposta após adição de perampanel em doses fixas foram menores quando os doentes receberam concomitantemente medicamentos antiepiléticos indutores das CYP3A (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) em comparação com as taxas de resposta em doentes que receberam concomitantemente medicamentos antiepiléticos não indutores enzimáticos. A resposta dos doentes deve ser monitorizada quando estes mudam de medicamentos antiepiléticos não indutores para medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos e vice-versa. Dependendo da resposta clínica individual e da tolerabilidade, a dose pode ser aumentada ou diminuída 2 mg de cada vez (ver secção 4.2).

Outros medicamentos indutores ou inibidores do citocromo P450 (não antiepiléticos) concomitantes

Os doentes devem ser frequentemente monitorizados quanto à tolerabilidade e resposta clínica quando se adicionam ou retiram indutores ou inibidores do citocromo P450, porque os níveis plasmáticos de perampanel podem diminuir ou aumentar; a dose de perampanel pode necessitar de ser devidamente ajustada.

Hepatotoxicidade

Foram notificados casos de hepatotoxicidade (principalmente enzima hepática aumentada) com perampanel em combinação com outros fármacos antiepiléticos. Caso se observe um aumento das enzimas hepáticas, deve considerar-se a monitorização da função hepática.

Excipientes

Intolerância à frutose

Fycompa contém sorbitol (E420), cada ml de Fycompa contém 175 mg de sorbitol.

Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Deve ter-se cuidado ao associar-se Fycompa suspensão oral com outros medicamentos antiepiléticos que contenham sorbitol, dado que uma ingestão combinada superior a 1 grama de sorbitol pode afetar a absorção de alguns fármacos.

Ácido benzoico (E210) e benzoato de sódio (E211)

Fycompa contém ácido benzoico (E210) e benzoato de sódio (E211), cada ml de Fycompa contém < 0,005 mg de ácido benzoico e 1,1 mg de benzoato de sódio.

O ácido benzoico e os benzoatos conseguem separar a bilirrubina da albumina. O aumento da bilirrubina sérica na sequência do seu deslocamento da albumina pode aumentar a icterícia neonatal que se pode transformar em *Kernicterus*.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fycompa não é considerado um indutor ou inibidor potente das enzimas do citocromo P450 ou da UGT (ver secção 5.2).

Contraceptivos hormonais

Em mulheres saudáveis medicadas com 12 mg (mas não 4 ou 8 mg/dia) durante 21 dias concomitantemente com um contraceptivo oral combinado, Fycompa demonstrou diminuir a exposição ao levonorgestrel (valores médios da C_{max} e da AUC diminuíram ambos em 40%). A AUC do etinilestradiol não foi afetada por Fycompa na dose de 12 mg e a C_{max} diminuiu 18%. Por conseguinte, deve ter-se em consideração a possibilidade de diminuição da eficácia dos contraceptivos hormonais contendo progestativos em mulheres que necessitam de Fycompa na dose de 12 mg/dia, e deve utilizar-se um método fiável adicional (dispositivo intra-uterino [DIU], preservativo) (ver secção 4.4).

Interações entre Fycompa e outros medicamentos antiepiléticos:

As interações potenciais entre Fycompa e outros medicamentos antiepiléticos foram analisadas em estudos clínicos. Uma análise farmacocinética populacional de três estudos agrupados de Fase 3 em doentes adolescentes e adultos com crises epiléticas parciais avaliou o efeito do Fycompa (até 12 mg, uma vez por dia) na farmacocinética de outros antiepiléticos. Noutra análise farmacocinética populacional de dados agrupados de 20 estudos de Fase 1 em indivíduos saudáveis, com até 36 mg de Fycompa, e um estudo de Fase 2 e seis estudos de Fase 3 em doentes pediátricos, adolescentes e adultos com crises epiléticas parciais ou convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, com até 16 mg de Fycompa uma vez por dia, foi avaliado o efeito de antiepiléticos concomitantes na depuração do perampanel. O efeito destas interações na concentração média no estado de equilíbrio está resumido na tabela seguinte.

Antiepilético coadministrado	Influência do antiepilético na concentração de Fycompa	Influência de Fycompa na concentração do antiepilético
Carbamazepina	Diminuição de 3 vezes	Diminuição <10%
Clobazam	Sem influência	Diminuição <10%
Clonazepam	Sem influência	Sem influência
Lamotrigina	Sem influência	Diminuição <10%
Levetiracetam	Sem influência	Sem influência
Oxcarbazepina	Diminuição de 2 vezes	Aumento de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Diminuição de 20%	Sem influência
Fenitoína	Diminuição de 2 vezes	Sem influência
Topiramato	Diminuição de 20%	Sem influência
Ácido valpróico	Sem influência	Diminuição <10%
Zonisamida	Sem influência	Sem influência

1) O metabolito ativo mono-hidroxicarbamazepina não foi estudado.

Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais e doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, a depuração total de Fycompa aumentou quando foi coadministrado com carbamazepina (3 vezes) e fenitoína ou oxcarbazepina (2 vezes), que são indutores conhecidos das enzimas do metabolismo (ver secção 5.2). Este efeito deve ser tido em consideração e deve ser controlado quando se adicionam ou interrompem estes antiepiléticos no regime terapêutico de um doente. O clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramato, zonisamida, clobazam, lamotrigina e ácido valpróico não afetaram de forma clinicamente relevante a depuração do Fycompa.

Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais, Fycompa não afetou a depuração do clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, topiramato, zonisamida, carbamazepina, clobazam, lamotrigina e ácido valpróico de maneira clinicamente relevante com a dose mais elevada de perampanel avaliada (12 mg/dia).

Verificou-se que o perampanel diminuiu a depuração da oxcarbazepina em 26%. A oxcarbazepina é rapidamente metabolizada pela enzima citosólica redutase originando o metabolito ativo, a monohidroxicarbazepina. Desconhece-se qual o efeito do perampanel nas concentrações da monohidroxicarbazepina.

O perampanel é administrado até obtenção do efeito clínico independentemente de outros antiepiléticos.

Efeito do perampanel nos substratos das CYP3A

Em indivíduos saudáveis, Fycompa (6 mg uma vez por dia durante 20 dias) diminuiu a AUC do midazolam em 13%. Não é de excluir uma diminuição mais pronunciada na exposição do midazolam (ou outros substratos sensíveis das CYP3A) para doses mais elevadas de Fycompa.

Efeito de indutores do citocromo P450 na farmacocinética do perampanel

Prevê-se que indutores potentes do citocromo P450, como a rifampicina e o hipericão, diminuam as concentrações de perampanel e não se excluiu o potencial para concentrações plasmáticas mais elevadas dos metabolitos reativos na sua presença. Demonstrou-se que o felbamato diminui as concentrações de alguns medicamentos e que também pode diminuir as concentrações do perampanel.

Efeito de inibidores do citocromo P450 na farmacocinética do perampanel

Em voluntários saudáveis, o inibidor do CYP3A4 cetoconazol (400 mg uma vez ao dia durante 10 dias) aumentou a AUC do perampanel em 20% e prolongou a semivida do perampanel em 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Não são de excluir efeitos maiores quando o perampanel é combinado com um inibidor do CYP3A com uma semivida mais longa que o cetoconazol ou quando o inibidor é administrado em tratamentos mais prolongados.

Levodopa

Em indivíduos saudáveis, Fycompa (4 mg uma vez por dia durante 19 dias) não teve qualquer efeito sobre C_{max} ou a AUC de levodopa.

Álcool

Os efeitos do perampanel sobre tarefas que envolvem o estado de alerta e vigilância tal como a capacidade de conduzir, foram aditivos ou supra-aditivos aos efeitos do próprio álcool, como se verificou num estudo de interação farmacodinâmica em indivíduos saudáveis. A administração repetida de 12 mg/dia de perampanel aumentou os níveis de cólera, confusão e depressão, de acordo com a avaliação efetuada utilizando a escala de classificação do Perfil de Estados de Humor (*Profile of Mood State*) de 5 pontos (ver secção 5.1). Estes efeitos também podem ser observados quando Fycompa é utilizado em associação com outros depressores do sistema nervoso central (SNC).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Num estudo farmacocinético populacional de doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e de crianças com idades entre os 4 e os 11 anos, não se observaram diferenças dignas de nota em comparação com a população adulta.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar e contraceção masculina e feminina

Fycompa não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos a menos que claramente necessário. Fycompa pode diminuir a eficácia de contraceptivos

hormonais contendo progestativos. Por esse motivo, recomenda-se uma forma não hormonal de contraceção adicional (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de perampanel em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas). Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos teratogénicos em ratos ou coelhos, mas observou-se embriotoxicidade em ratos em doses tóxicas maternas (ver secção 5.3). Fycompa não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Estudos em ratas lactantes revelaram excreção de perampanel e/ou dos seus metabolitos no leite (para informações ver secção 5.3). Não se sabe se o perampanel é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Fycompa tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

No estudo de fertilidade em ratos, observaram-se ciclos estrais prolongados e irregulares na dose elevada (30 mg/kg) em fêmeas; contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade dos machos (ver secção 5.3). O efeito do perampanel sobre a fertilidade humana não foi estabelecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fycompa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. O perampanel pode causar tonturas e sonolência e, conseqüentemente, pode influenciar a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Os doentes são aconselhados a não conduzir um veículo, utilizar máquinas complexas ou efetuar outras atividades potencialmente perigosas até saberem se o perampanel afeta a sua capacidade para efetuar estas tarefas (ver secções 4.4 e 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em todos os ensaios controlados e não controlados em doentes com crises epiléticas parciais, 1.639 doentes foram medicados com perampanel dos quais foram tratados 1.147 durante 6 meses e 703 durante mais de 12 meses.

No estudo controlado e não controlado em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, 114 doentes receberam perampanel, dos quais 68 foram tratados durante 6 meses e 36 durante mais de 12 meses.

Reações adversas que levaram à descontinuação:

Nos ensaios clínicos controlados de Fase 3 de crises epiléticas parciais, a taxa de descontinuação em consequência de uma reação adversa foi de 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) e 13,7% (35/255) em doentes aleatorizados para receberem perampanel, respetivamente, nas doses recomendadas de 4 mg, 8 mg e 12 mg/dia, e de 1,4% (6/442) em doentes aleatorizados para receberem placebo. As reações adversas que mais frequentemente ($\geq 1\%$ do total de doentes do grupo de perampanel e superior ao placebo) causaram descontinuação foram tonturas e sonolência.

No ensaio clínico controlado de Fase 3 de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, a taxa de descontinuação como resultado de uma reação adversa foi de 4,9% (4/81) em doentes aleatorizados para receberem 8 mg de perampanel e 1,2% (1/82) em doentes aleatorizados para receberem placebo.

A reação adversa que levou mais frequentemente a descontinuação ($\geq 2\%$ no grupo do perampanel e superior ao placebo) foi tonturas.

Utilização pós-comercialização

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), em associação ao tratamento com perampanel (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas, que foram identificadas com base na revisão da base de dados de segurança de todos os estudos clínicos com Fycompa, estão indicadas por Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação das reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite Aumento do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico		Agressão Cólera Ansiedade Estado confusional	Ideação suicida Tentativa de suicídio Alucinações Perturbação psicótica	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Sonolência	Ataxia Disartria Perturbação do equilíbrio Irritabilidade		
Afeções oculares		Diplopia Visão desfocada		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		
Doenças gastrointestinais		Náuseas		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)* Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Perturbações gerais		Perturbação da marcha Fadiga		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda		

* Ver secção 4.4.

População pediátrica

Tendo como fundamento a base de dados dos ensaios clínicos de 196 adolescentes expostos ao perampanel em estudos em dupla ocultação em crises epilépticas parciais e convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, o perfil global de segurança em adolescentes foi semelhante ao dos adultos, com exceção da agressão, a qual foi observada com mais frequência nos adolescentes do que nos adultos.

Segundo a base de dados do ensaio clínico de 180 doentes pediátricos expostos ao perampanel num estudo multicêntrico aberto, o perfil de segurança geral em crianças foi semelhante ao estabelecido para adolescentes e adultos, exceto no que se refere a sonolência, irritabilidade, agressividade e agitação, as quais foram observadas mais frequentemente no estudo pediátrico em comparação com os estudos em adolescentes e adultos.

Os dados disponíveis sobre crianças não sugerem quaisquer efeitos clinicamente significantes do perampanel nos parâmetros de crescimento e desenvolvimento, incluindo o peso corporal, a altura, a função tiroideia, o nível do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), a cognição (conforme avaliado pelo programa de avaliação neuropsicológico Aldenkamp-Baker [ABNAS]), o comportamento (conforme avaliado pela lista de verificação do comportamento da criança [CBCL, Child Behavior Checklist]) e dexteridade (conforme avaliado pelo Teste de pegboard ranhurado Lafayette [LGPT, Lafayette Grooved Pegboard Test]). No entanto, os efeitos a longo prazo [superiores a 1 ano] na aprendizagem, na inteligência, no crescimento, na função endócrina e na puberdade em crianças permanecem desconhecidos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Na pós-comercialização, registaram-se casos de sobredosagem intencional e acidental em doentes pediátricos com doses de perampanel até 36 mg e em pacientes adultos com doses até 300 mg. As reações adversas observadas incluíam estado mental alterado, agitação, comportamento agressivo, coma e depressão da consciência. Os doentes recuperaram sem sequelas.

Não existe um antídoto específico disponível para os efeitos do perampanel.

Estão indicados cuidados gerais de suporte do doente, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Tendo em consideração a sua semivida prolongada, os efeitos causados pelo perampanel podem ser prolongados. Devido à depuração renal baixa, é pouco provável que intervenções especiais como diurese forçada, diálise e hemoperfusão tenham qualquer utilidade.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, Código ATC: N03AX22

Mecanismo de ação

O perampanel é o primeiro da classe de antagonistas seletivos, não competitivos do recetor ionotrópico do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) do glutamato em neurónios pós-sinápticos. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e está implicado em várias afeções neurológicas causadas por sobre-excitação neuronal. Pensa-se que a ativação dos recetores do AMPA pelo glutamato é responsável por uma transmissão sináptica excitatória mais rápida no cérebro. Em estudos *in vitro*, o perampanel não competiu com o AMPA pela ligação aos recetores do AMPA, mas a ligação do perampanel foi deslocada pelos antagonistas não competitivos destes recetores, indicando que o perampanel é um antagonista não competitivo dos recetores do AMPA. *In vitro*, o perampanel inibiu o aumento induzido pelo AMPA do cálcio intracelular [mas não o aumento induzido pelo ácido N-metil-D-aspartico (NMDA)]. *In vivo*, o perampanel prolongou significativamente a latência de crises num modelo de crises epiléticas induzidas pelo AMPA.

O mecanismo preciso pelo qual o perampanel exerce os seus efeitos antiepiléticos no ser humano ainda não foi completamente esclarecido.

Efeitos farmacodinâmicos

Uma análise farmacocinética-farmacodinâmica (eficácia) foi realizada com base em dados agrupados de 3 ensaios de eficácia em crises epiléticas parciais. Para além disso, foi efetuada uma análise farmacocinética-farmacodinâmica (eficácia) num ensaio de eficácia para as convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias. Em ambas as análises, a exposição ao perampanel está correlacionada com a diminuição da frequência de crises.

Desempenho psicomotor

Doses únicas e múltiplas de 8 mg e 12 mg alteraram o desempenho psicomotor em voluntários saudáveis de maneira relacionada com a dose. Os efeitos do perampanel sobre tarefas complexas como a capacidade de conduzir foram aditivos ou supra-aditivos aos efeitos perturbadores do álcool. Os testes do desempenho psicomotor voltaram aos valores iniciais ao fim de 2 semanas após a cessação da administração de perampanel.

Função cognitiva

Num estudo em voluntários saudáveis para avaliar os efeitos do perampanel na atenção e memória utilizando uma bateria padrão de avaliações, não se detetaram quaisquer efeitos do perampanel após doses únicas e múltiplas até 12 mg/dia.

Num estudo controlado com placebo conduzido em doentes adolescentes, não foram observadas alterações cognitivas significativas em relação ao placebo, conforme medido pela pontuação global da cognição do sistema de investigação de fármacos cognitivos (*Cognitive Drug Research [CDR] System Global Cognition Score*) para o perampanel. Na extensão sem ocultação, não foram observadas alterações significativas na pontuação global do sistema CDR após 52 semanas de tratamento com perampanel (ver secção 5.1 População pediátrica).

Num estudo não controlado aberto conduzido em doentes pediátricos, não foram observadas alterações clinicamente importantes na cognição relativamente aos valores iniciais, conforme medido através do ABNAS, após o tratamento adjuvante com perampanel (consulte a secção 5.1 População pediátrica).

Atenção e humor

Os níveis de atenção (despertar) diminuíram de maneira relacionada com a dose em indivíduos saudáveis aos quais se administraram doses de perampanel entre 4 e 12 mg/dia. O humor deteriorou-se apenas após a administração da dose de 12 mg/dia; as alterações do humor foram pequenas e refletiram uma diminuição geral da atenção. A administração repetida de 12 mg/dia de perampanel também aumentou os efeitos do álcool sobre a vigilância e a atenção e aumentou os níveis de cólera, confusão e depressão de acordo com a avaliação utilizando a escala de classificação do Perfil de Estados de Humor de 5 pontos.

Eletrofisiologia cardíaca

O perampanel não prolongou o intervalo QTc quando administrado em doses diárias até 12 mg/dia e não teve um efeito relacionado com a dose ou clinicamente importante sobre a duração do QRS.

Eficácia e segurança clínicas

Crises epiléticas parciais

A eficácia de perampanel em crises epiléticas parciais foi estabelecida em três ensaios multicêntricos, controlados com placebo, com dupla ocultação, aleatorizados, de 19 semanas, da terapêutica adjuvante em doentes adultos e adolescentes. Os doentes tinham crises epiléticas parciais com ou sem generalização secundária e não estavam adequadamente controlados com a administração concomitante de um a três antiepiléticos. Durante um período inicial de 6 semanas, era necessário que os doentes tivessem mais do que cinco crises sem um período livre de crises superior a 25 dias. Nestes três ensaios, os doentes tiveram uma duração média de epilepsia de aproximadamente 21,06 anos. Entre 85,3% e 89,1% dos doentes estavam a tomar concomitantemente dois a três antiepiléticos, com ou sem estimulação simultânea do nervo vago.

Dois estudos (estudos 304 e 305) compararam as doses de 8 mg/dia e de 12 mg/dia de perampanel com placebo e o terceiro estudo (estudo 306) comparou as doses de 2, 4 e 8 mg/dia de perampanel com placebo. Nos três ensaios, após uma Fase Inicial de 6 semanas para estabelecer a frequência de crises no início antes da aleatorização, os doentes foram aleatorizados e titulados para a dose aleatorizada. Durante a Fase de Titulação nos três ensaios, o tratamento foi iniciado na dose de 2 mg/dia que foi aumentada em incrementos semanais de 2 mg/dia até à dose desejada. Os doentes que tinham acontecimentos adversos intoleráveis podiam permanecer na mesma dose ou numa dose que era diminuída para a dose anteriormente tolerada. Nos três ensaios, a Fase de Titulação foi seguida de uma Fase de Manutenção que durou 13 semanas, durante a qual os doentes foram mantidos numa dose estável de perampanel.

As taxas agrupadas de respondedores de 50% foram placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% e 12 mg 35%. Observou-se um efeito estatisticamente significativo na diminuição da frequência de crises convulsivas em 28 dias (desde o Início até à Fase de tratamento) com o tratamento com perampanel nas doses de 4 mg/dia (Estudo 306), 8 mg/dia (Estudos 304, 305 e 306) e 12 mg/dia (Estudos 304 e 305) em comparação com o grupo do placebo. As taxas de respondedores de 50% nos grupos de 4 mg, 8 mg e 12 mg foram respetivamente de 23,0%, 31,5% e 30,0% em associação com medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos e foram de 33,3%, 46,5% e 50,0% quando o perampanel foi administrado em associação com medicamentos antiepiléticos não indutores enzimáticos. Estes estudos indicam que a administração uma vez por dia de perampanel nas doses de 4 mg a 12 mg foi significativamente mais eficaz do que o placebo como tratamento adjuvante nesta população.

Os dados de estudos controlados com placebo demonstram que se observa uma melhoria no controlo das crises epiléticas, com uma dose de 4 mg de perampanel uma vez por dia e que este benefício é intensificado com o aumento da dose para 8 mg/dia. Não se observou um benefício da eficácia na dose de 12 mg em comparação com a dose de 8 mg na população global. Observou-se benefício na dose de 12 mg em alguns doentes que toleraram a dose de 8 mg e quando a resposta clínica a esta dose foi insuficiente. Obteve-se uma diminuição clinicamente significativa da frequência de crises epiléticas relativamente ao placebo logo na segunda semana de administração quando os doentes atingiram a dose diária de 4 mg.

1,7 a 5,8% dos doentes a fazerem perampanel nos estudos clínicos ficaram livres de convulsões durante o período de manutenção de 3 meses em comparação com 0% – 1,0% a fazerem placebo.

Estudo de prolongamento aberto

Noventa e sete por cento dos doentes que completaram os ensaios aleatorizados em doentes com crises epiléticas parciais foram incluídos no estudo de prolongamento aberto (n=1186). Os doentes do ensaio aleatorizado passaram para perampanel durante 16 semanas, às quais se seguiu um período de manutenção prolongado (≥ 1 ano). A dose diária média foi em média de 10,05 mg.

Convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias

O perampanel foi estabelecido como terapêutica adjuvante em doentes com 12 anos de idade ou mais com epilepsia idiopática generalizada, com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (Estudo 332). Foram aleatorizados doentes elegíveis a fazerem uma dose estável com 1 a 3 antiepiléticos, com pelo menos 3 convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias durante o período inicial de 8 semanas para receberem perampanel ou placebo. A população incluiu 164 doentes (perampanel N=82, placebo N=82). Os doentes foram titulados durante quatro semanas até atingirem uma dose alvo de 8 mg por dia ou a dose mais elevada tolerada e foram tratados durante mais 13 semanas com o último nível de dose atingido no final do período de titulação. O período de tratamento total foi de 17 semanas. O fármaco em estudo foi administrado uma vez por dia.

A taxa de resposta de 50% para as convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias durante o período de manutenção foi significativamente mais elevada no grupo do perampanel (58,0%) do que no grupo do placebo (35,8%), $P=0,0059$. A taxa de resposta de 50% foi de 22,2% em combinação com os medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos e foi de 69,4% quando o perampanel foi administrado em combinação com medicamentos antiepiléticos não indutores enzimáticos. O número de doentes a fazerem perampanel e a tomarem medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos foi pequeno (n = 9). A alteração percentual mediana na frequência de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias por 28 dias durante os períodos de titulação e de manutenção (combinados) em relação à pré-aleatorização foi maior com perampanel (-76,5%) do que com o placebo (-38,4%), $P<0,0001$. Durante o período de manutenção de 3 meses, 30,9% (25/81) dos doentes a fazerem perampanel nos estudos clínicos ficaram livres de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias em comparação com 12,3% (10/81) a fazerem placebo.

Outros subtipos de crises epiléticas idiopáticas generalizadas

A eficácia e segurança do perampanel não foram estabelecidas em doentes com crises mioclónicas. Os dados disponíveis são insuficientes para se tirarem quaisquer conclusões.

A eficácia do perampanel no tratamento de crises de ausência não foi demonstrada.

No estudo 332, em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias que tiveram também crises mioclónicas concomitantes, atingiu-se ausência de crises epiléticas em 16,7% (4/24) dos doentes a fazerem perampanel em comparação com 13,0% (3/23) a fazerem placebo. Nos doentes com crises de ausência concomitantes, atingiu-se ausência de crises epiléticas em 22,2% (6/27) dos doentes a fazerem perampanel em comparação com 12,1% (4/33) a fazerem placebo. Atingiu-se ausência de todas as crises epiléticas em 23,5% (19/81) dos doentes a fazerem perampanel em comparação com 4,9% (4/81) dos doentes a fazerem placebo.

Fase de prolongamento aberto

Dos 140 doentes que completaram o estudo 332, 114 doentes (81,4%) tinham entrado na fase de prolongamento. Os doentes do ensaio aleatorizado fizeram a passagem para o perampanel ao longo de 6 semanas seguidas de um período de manutenção a longo prazo (≥ 1 ano). Na fase de prolongamento, 73,7% (84/114) dos doentes tiveram uma dose diária modal de perampanel superior a 4 a 8 mg/dia e 16,7% (19/114) tiveram uma dose diária modal superior a 8 a 12 mg/dia. Observou-se uma diminuição na frequência de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias de pelo menos 50% em 65,9% (29/44) dos doentes após 1 ano de tratamento durante a fase de prolongamento (em relação à sua frequência de convulsões inicial pré-perampanel). Estes dados foram consistentes com aqueles correspondentes às alterações percentuais na frequência de convulsões e mostraram que a taxa de resposta de 50% para as convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias foi geralmente estável ao

longo do tempo desde por volta da semana 26 até ao fim do ano 2. Foram observados resultados semelhantes quando todas as convulsões e ausência versus convulsões mioclónicas foram avaliadas ao longo do tempo.

Conversão para monoterapia

Num estudo retrospectivo de prática clínica, 51 doentes com epilepsia que receberam perampanel como tratamento adjuvante foram convertidos para perampanel em monoterapia. A maioria destes doentes tinham antecedentes de crises epiléticas parciais. Destes, 14 doentes (27%) reverteram para a terapêutica adjuvante nos meses seguintes. Trinta e quatro (34) doentes foram seguidos durante pelo menos 6 meses e, destes, 24 doentes (71%) permaneceram com perampanel em monoterapia durante pelo menos 6 meses. Dez (10) doentes foram seguidos durante pelo menos 18 meses e, destes, 3 doentes (30%) permaneceram com perampanel em monoterapia durante pelo menos 18 meses.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Fycompa em um ou mais subgrupos da população pediátrica em epilepsias refratárias ao tratamento (síndromes de epilepsia relacionadas com a localização e a idade) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização em adolescentes e pediátrica).

Os três estudos de referência de Fase 3, controlados com placebo, com dupla ocultação, incluíram 143 adolescentes com idades entre 12 e 18 anos. Os resultados nestes adolescentes foram semelhantes aos observados na população adulta.

O Estudo 332 incluiu 22 adolescentes entre os 12 e 18 anos de idade. Os resultados nestes adolescentes foram semelhantes aos que foram observados na população adulta.

Efetuiu-se um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 19 semanas de duração, com uma fase de extensão sem ocultação (estudo 235) para avaliar os efeitos a curto prazo de Fycompa (intervalo de dose alvo de 8 a 12 mg, uma vez por dia) como terapêutica adjuvante na cognição, em 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) doentes adolescentes, com idades entre os 12 anos e menos de 18 anos, com crises epiléticas parciais não adequadamente controladas. A função cognitiva foi avaliada pela pontuação-t global da cognição do sistema de investigação de fármacos cognitivos (*Cognitive Drug Research [CDR] System Global Cognition t-Score*), que é uma pontuação composta derivada de 5 domínios que testa o Poder de Atenção, a Continuidade da Atenção, a Qualidade da Memória Episódica Secundária, a Qualidade da Memória de Trabalho e a Velocidade de Memória. A alteração média (DP) desde o início do estudo até ao fim do tratamento com dupla ocultação (19 semanas) na pontuação-t global da cognição do sistema de CDR foi de 1,1 (7,14) no grupo do placebo e (menos) -1,0 (8,86) no grupo do perampanel, com a diferença entre os grupos de tratamento em médias de mínimos quadrados (IC de 95%) = (menos) -2,2 (-5,2; 0,8). Não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento ($p = 0,145$). As pontuações-t globais da cognição do sistema CDR para o placebo e perampanel foram de 41,2 (10,7) e 40,8 (13,0), respetivamente, no início do estudo. Nos doentes com perampanel na extensão sem ocultação ($n = 112$), a alteração média (DP) desde o início do estudo até ao fim do tratamento sem ocultação (52 semanas) na pontuação-t global da cognição do sistema CDR foi de (menos) -1,0 (9,91). Isto não foi estatisticamente significativo ($p = 0,96$). Após um máximo de 52 semanas de tratamento com perampanel ($n = 114$), não se observou qualquer efeito no crescimento ósseo. Não se observaram quaisquer efeitos na altura, peso e desenvolvimento sexual no seguimento de até 104 semanas de tratamento ($n = 114$).

Foi realizado um estudo não controlado aberto (Estudo 311) para avaliar a relação exposição-eficácia do perampanel como terapia adjuvante em 180 doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos de idade) com crises epiléticas parciais ou convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias controladas de forma inadequada. Os doentes foram titulados ao longo de 11 semanas para uma dose alvo de 8 mg/dia ou a dose máxima tolerada (sem exceder os 12 mg/dia) para doentes que não tomam antiepiléticos indutores das CYP3A concomitantes (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina e fenitoína) ou 12 mg/dia ou a dose máxima tolerada (não exceder 16 mg/dia) para

doentes que tomam antiepiléticos indutores das CYP3A concomitantes. A dose de perampanel obtida no final da titulação foi mantida durante 12 semanas (para um total de 23 semanas de exposição) no final do estudo base. Os doentes que entraram na Fase de prolongamento foram tratados durante mais 29 semanas para uma duração de exposição total de 52 semanas.

Em doentes com crises epiléticas parciais (n = 148 doentes), a alteração mediana na frequência de convulsões por 28 dias, a taxa de resposta de 50% ou superior e a taxa sem convulsões após as 23 semanas do tratamento com perampanel foram -40,1%, 46,6% (n = 69/148) e 11,5% (n = 17/148), respetivamente, para crises epiléticas parciais totais. Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: n = 108 doentes, -69,4%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 62,0%, n = 67/108) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 13,0%, n = 14/108) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel.

Num subconjunto de doentes com crises epiléticas parciais com convulsões generalizadas secundárias, os valores correspondentes foram -58,7%, 64,8% (n = 35/54) e 18,5% (n = 10/54), respetivamente, para convulsões tónico-clónicas generalizadas secundárias. Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: n = 41 doentes, -73,8%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 80,5%, n = 33/41) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 24,4%, n = 10/41) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel.

Em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias (n = 22 doentes, com 19 doentes com idades compreendidas entre os 7 e os 12 anos e 3 doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 7 anos), a alteração mediana na frequência de convulsões por 28 dias, a taxa de resposta de 50% ou superior e taxa sem convulsões foram de -69,2%, 63,6% (n = 14/22) e 54,5% (n = 12/22), respetivamente. Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: n = 13 doentes, -100,0%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 61,5%, n = 8/13) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 38,5%, n = 5/13) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel. Estes resultados deve ser considerados cautelosamente, uma vez que o número de doentes é muito pequeno.

Foram obtidos resultados semelhantes num subconjunto de doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias de epilepsia idiopática generalizada (IGE) (n = 19 doentes, com 17 doentes com idades compreendidas entre os 7 e os 12 anos e 2 doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 7 anos; os valores correspondentes foram -56,5%, 63,2% (n = 12/19) e 52,6% (n = 10/19), respetivamente. Os efeitos do tratamento na redução da mediana na frequência de convulsões (semanas 40-52: n = 11 doentes, -100,0%), taxa de resposta de 50% (semanas 40-52: 54,5%, n = 6/11) e taxa sem convulsões (semanas 40-52: 36,4%, n = 4/11) foram sustentados após as 52 semanas do tratamento com perampanel. Estes resultados deve ser considerados cautelosamente, uma vez que o número de doentes é muito pequeno.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do perampanel foi estudada em indivíduos adultos saudáveis (intervalo etário de 18 a 79), doentes adultos, adolescentes e pediátricos com crises epiléticas parciais e convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias, adultos com doença de Parkinson, adultos com neuropatia diabética, adultos com esclerose múltipla e doentes com compromisso da função hepática.

Absorção

O perampanel é prontamente absorvido após administração oral sem evidência de um metabolismo de primeira passagem pronunciado.

Perampanel suspensão oral é bioequivalente aos comprimidos de perampanel numa base de mg por mg em condições de jejum. Quando se administrou uma dose única de 12 mg de ambas as formulações com uma refeição de elevado teor de gordura, perampanel suspensão oral atingiu uma AUC_{0-inf} equivalente e uma C_{max} aproximadamente 23% inferior e um atraso de 2 horas no tempo até se atingir a exposição máxima (t_{max}), em comparação com a formulação em comprimidos. Contudo, a análise de

farmacocinética populacional demonstrou que em condições simuladas de exposição no estado estacionário, a C_{max} e a $AUC_{(0-24h)}$ de perampanel suspensão oral eram bioequivalentes à formulação em comprimidos, tanto em condições em jejum como pós-prandiais.

Quando coadministrado com uma refeição de elevado teor de gordura, a C_{max} e a AUC_{0-inf} de uma dose única de 12 mg de perampanel suspensão oral foram, aproximadamente, 22% e 13%, respetivamente, inferiores em comparação com as condições em jejum.

Distribuição

Os dados de estudos *in vitro* indicam que o perampanel liga-se, em aproximadamente, 95% às proteínas plasmáticas.

Estudos *in vitro* indicam que o perampanel não é um substrato nem um inibidor significativo dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) 1B1 e 1B3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) 1, 2, 3 e 4, dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) 1, 2 e 3 e dos transportadores de efluxo glicoproteína P e Proteína de Resistência ao Cancro da Mama (BCRP).

Biotransformação

O perampanel é extensivamente metabolizado por oxidação primária e glucuronidação sequencial. O metabolismo do perampanel é mediado primariamente pela CYP3A com base nos resultados de estudos clínicos em indivíduos saudáveis aos quais foi administrado perampanel radiomarcado e apoiados por estudos *in vitro* utilizando CYP humanas recombinantes e microssomas hepáticos humanos.

Após a administração de perampanel radiomarcado, observaram-se apenas quantidades vestigiais de metabolitos do perampanel no plasma.

Eliminação

Após a administração de uma dose de perampanel radiomarcado a 8 indivíduos adultos ou idosos saudáveis, aproximadamente 30% da radioatividade recuperada foi detetada na urina e 70% nas fezes. Na urina e fezes, a radioatividade recuperada era composta principalmente por uma mistura de metabolitos oxidativos e conjugados. Numa análise farmacocinética populacional de dados agrupados de 19 estudos de Fase 1, a $t_{1/2}$ média do perampanel foi de 105 horas. Quando administrado em associação com o indutor potente das CYP3A, a carbamazepina, a $t_{1/2}$ média foi de 25 horas.

Linearidade/não linearidade

Numa análise farmacocinética populacional de dados agrupados de 20 estudos de Fase 1 em indivíduos saudáveis que receberam entre 0,2 e 36 mg de perampanel, em dose única ou várias doses, um estudo de Fase 2 e cinco estudos de Fase 3 em doentes com crises epiléticas parciais que receberam entre 2 e 16 mg/dia de perampanel e dois estudos de Fase 3 em doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias que receberam entre 2 e 14 mg/dia de perampanel, observou-se uma relação linear entre a dose e as concentrações plasmáticas de perampanel.

Populações especiais

Compromisso da função hepática

A farmacocinética do perampanel após uma dose única de 1 mg foi avaliada em 12 doentes com compromisso ligeiro a moderado da função hepática (Child-Pugh A e B, respetivamente) em comparação com 12 indivíduos saudáveis, demograficamente correspondidos. A depuração aparente média do perampanel não ligado em doentes com compromisso ligeiro foi de 188 ml/min vs. 338 ml/min nos controlos correspondidos, e em doentes com compromisso moderado foi de 120 ml/min vs. 392 ml/min nos controlos correspondidos. A $t_{1/2}$ foi mais longa em doentes com

compromisso ligeiro (306 h vs. 125 h) e com compromisso moderado (295 h vs. 139 h) em comparação com os indivíduos saudáveis correspondidos.

Compromisso da função renal

A farmacocinética do perampanel não foi formalmente avaliada em doentes com compromisso da função renal. O perampanel é eliminado quase exclusivamente por metabolismo seguido de excreção rápida dos metabolitos; observam-se apenas quantidades vestigiais de metabolitos do perampanel no plasma. Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais com depurações da creatinina que variavam entre 39 e 160 ml/min e estavam a receber perampanel até 12 mg/dia em ensaios clínicos controlados com placebo, a depuração do perampanel não foi influenciada pela depuração da creatinina. Numa análise da farmacocinética populacional de doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias que estavam a receber perampanel até 8 mg/dia num estudo clínico controlado com placebo, a depuração do perampanel não foi influenciada pela depuração da creatinina inicial.

Sexo

Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais medicados com perampanel até 12 mg/dia e doentes com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias medicados com perampanel até 8 mg/dia, em ensaios clínicos controlados com placebo, a depuração do perampanel em indivíduos do sexo feminino (0,54 l/h) foi 18% mais baixa do que em indivíduos do sexo masculino (0,66 l/h).

Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

Numa análise farmacocinética populacional de doentes com crises epiléticas parciais (intervalo de idades entre os 12 e os 74 anos) e com convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias (intervalo de idades entre os 12 e os 58 anos) medicados com perampanel até 8 ou 12 mg/dia em ensaios clínicos controlados com placebo, não se verificaram quaisquer efeitos significativos da idade na depuração do perampanel. Não se considera necessário um ajuste da dose nos idosos (ver secção 4.2).

População pediátrica

Numa análise farmacocinética populacional de dados agrupados em crianças com idades compreendidas entre 4 e 11 anos, doentes adolescentes com idades ≥ 12 anos e adultos, a depuração do perampanel aumentou com o aumento do peso corporal. Consequentemente, é necessário o ajuste da dose em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos com um peso corporal < 30 kg (consulte a secção 4.2).

Estudos sobre interações medicamentosas:

Avaliação in vitro de interações medicamentosas

Inibição de enzimas metabolizadoras de fármacos

Em microssomas hepáticos humanos, o perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) teve um efeito inibidor fraco sobre a CYP2C8 e a UGT1A9 entre outras CYP e UGT hepáticas importantes.

Indução de enzimas metabolizadoras de fármacos

Em comparação com controlos positivos (incluindo fenobarbital, rifampicina), verificou-se que o perampanel induziu fracamente a CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) e a CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) entre outras CYP e UGT hepáticas importantes em culturas de hepatócitos humanos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

No estudo de fertilidade em ratos, observaram-se ciclos estrais prolongados e irregulares na dose máxima tolerada (30 mg/kg) em fêmeas; contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade e o

desenvolvimento embrionário inicial. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade dos machos.

A excreção no leite materno foi determinada em ratos 10 dias após o parto. Os níveis atingiram valores máximos ao fim de uma hora e foram 3,65 vezes superiores aos níveis no plasma.

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, observaram-se partos e condições de aleitamento anormais em doses tóxicas maternas e o número de nados-mortos aumentou na progenia. O desenvolvimento comportamental e reprodutivo da progenia não foi afetado, mas alguns parâmetros do desenvolvimento físico indicaram algum atraso, que provavelmente é secundário aos efeitos farmacológicos sobre do perampanel o SNC. A passagem placentar foi relativamente baixa; no feto foi detetada 0,09% ou menos da dose administrada.

Os dados não clínicos revelam que o perampanel não foi genotóxico e não teve potencial carcinogénico. A administração de doses máximas toleradas a ratos e macacos resultou em sinais clínicos a nível do SNC com uma base farmacológica e diminuição do peso corporal terminal. Não se observaram alterações diretamente atribuíveis ao perampanel na patologia clínica ou na histopatologia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sorbitol (E420) líquido (cristalizante)
Celulose microcristalina (E460)
Carmelose sódica (E466)
Poloxâmero 188
Simeticone emulsão a 30%, contendo água purificada, óleo de silicone, polissorbato 65, metilcelulose, sílica gel, estearato de macrogol, ácido sórbico, ácido benzóico (E210) e ácido sulfúrico
Ácido cítrico, anidro (E330)
Benzoato de sódio (E211)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

Após a primeira abertura: 90 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de tereftalato de polietileno (PET) com um fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças (*child resistant* – CR); cada frasco contém 340 ml de suspensão numa embalagem exterior de cartão.

Cada embalagem exterior contém um frasco, duas seringas orais doseadoras graduadas de 20 ml e um adaptador de premir do frasco (PIBA) de LDPE. As seringas doseadoras para uso oral são graduadas em incrementos de 0,5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/776/024

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de julho de 2012

Data da última renovação: 6 de abril de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de 7, 28 e 98 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 2 mg comprimidos revestidos por película
Perampanel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2 mg de perampanel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose: consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fycompa 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister (blister de PVC/alumínio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 2 mg comprimidos
Perampanel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens exteriores de 7, 28, 84 e 98 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 4 mg comprimidos revestidos por película
Perampanel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 4 mg de perampanel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose: consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fycompa 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister (blister de PVC/alumínio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 4 mg comprimidos
Perampanel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens exteriores de 7, 28, 84 e 98 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 6 mg comprimidos revestidos por película
Perampanel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 6 mg de perampanel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose: consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fycompa 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister (blister de PVC/alumínio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 6 mg comprimidos
Perampanel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens exteriores de 7, 28, 84 e 98 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 8 mg comprimidos revestidos por película
Perampanel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 8 mg de perampanel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose: consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fycompa 8 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister (blister de PVC/alumínio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 8 mg comprimidos
Perampanel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens exteriores de 7, 28, 84 e 98 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 10 mg comprimidos revestidos por película
Perampanel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de perampanel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose: consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fycompa 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister (blister de PVC/alumínio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 10 mg comprimidos
Perampanel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens exteriores de 7, 28, 84 e 98 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 12 mg comprimidos revestidos por película
Perampanel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12 mg de perampanel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose: consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fycompa 12 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister (blister de PVC/alumínio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 12 mg comprimidos
Perampanel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fycompa 0,5 mg/ml suspensão oral
perampanel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 0,5 mg de perampanel.
1 frasco (340 ml) contém 170 mg de perampanel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420), ácido benzoico (E210) e benzoato de sódio (E211): consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral de 340 ml.
1 frasco
2 seringas orais
1 adaptador de premir do frasco (PIBA)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar durante pelo menos 5 segundos antes de utilizar.

Via oral

Data da abertura:

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Após a primeira abertura: utilizar no período de 90 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/776/024

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fycompa 0,5 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, e 12 mg comprimidos revestidos por película Perampanel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fycompa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Fycompa
3. Como tomar Fycompa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fycompa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fycompa e para que é utilizado

Fycompa contém um medicamento chamado perampanel. Pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia, na qual uma pessoa tem ataques epiléticos repetidos (crises epiléticas). Foi-lhe dado pelo seu médico para diminuir o número de ataques epiléticos que tem.

Fycompa é utilizado em associação com outros medicamentos antiepiléticos para tratar certas formas de epilepsia:

Em adultos, adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) e crianças (dos 4 aos 11 anos)

- É utilizado para tratar ataques epiléticos que afetam uma parte do seu cérebro (chamados “crises epiléticas parciais”).
- Estas crises parciais podem ser seguidas ou não de um ataque epilético que afeta todo o seu cérebro (referido por “generalização secundária”).

Em adultos, adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) e crianças (dos 7 aos 11 anos)

- É também utilizado para tratar certos ataques que afetam o seu cérebro todo desde o início (chamadas “convulsões generalizadas”) e causam convulsões ou crises de ausência.

2. O que precisa de saber antes de tomar Fycompa

NÃO TOME Fycompa:

- Se já tiver desenvolvido erupção grave na pele ou exfoliação da pele, formação de bolhas e/ou feridas da boca depois de tomar perampanel.
- Se tem alergia ao perampanel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Fycompa, se tem problemas de fígado ou problemas moderados ou graves de rins.

Não deve tomar Fycompa, se tem problemas graves de fígado ou problemas moderados ou graves de rins.

Antes de tomar este medicamento deve informar o seu médico se tem uma história de alcoolismo ou de dependência de drogas.

Foram notificados casos de enzimas hepáticas aumentadas em alguns doentes a tomar Fycompa em combinação com outros fármacos antiepiléticos.

- Fycompa pode fazer com que se sinta tonto ou sonolento, especialmente no início do tratamento.
- Fycompa pode aumentar a probabilidade de cair, especialmente se for uma pessoa de idade; isto pode ser devido à sua doença.
- Fycompa pode torná-lo agressivo, irritado ou violento. Pode também levá-lo a ter alterações de comportamento e de humor pouco habituais ou extremas, pensamentos estranhos e/ou perda da noção da realidade.

Se notar alguma destas reações em si mesmo ou algum familiar e/ou amigo o alertar para o tal, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Um pequeno número de pessoas submetidas a tratamento com antiepiléticos tiveram pensamentos de autoagressão ou de suicídio. Se em qualquer altura tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.

Foram notificadas reações graves na pele, incluindo reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), associadas à utilização de perampanel.

- Entre outros possíveis sintomas, a DRESS tipicamente manifesta-se como sintomas gripais e erupção na pele com temperatura corporal elevada, apresentação de níveis aumentados de enzimas do fígado nas análises ao sangue, um aumento num tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e gânglios linfáticos aumentados.
- A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) pode surgir inicialmente sob a forma de manchas em alvo avermelhadas ou exantemas circulares, frequentemente com bolhas centrais no tronco. Também podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos (olhos inchados e vermelhos). Estas erupções cutâneas graves são muitas vezes precedidas por febre e/ou sintomas gripais. As erupções podem progredir para descamação cutânea generalizada e complicações potencialmente fatais ou morte.

Se tiver qualquer das situações acima após tomar Fycompa (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico.

Crianças

Não é recomendado em crianças com menos de 4 anos. A segurança e a eficácia não são ainda conhecidas em crianças com idade inferior a 4 anos com crises parciais e idade inferior a 7 anos em convulsões generalizadas..

Outros medicamentos e Fycompa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. A toma de Fycompa com certos medicamentos pode causar efeitos indesejáveis ou afetar o modo como atuam. Não comece nem pare de tomar outros medicamentos sem falar com o seu médico ou farmacêutico.

- Outros medicamentos antiepiléticos como a carbamazepina, oxcarbazepina e a fenitoína que são utilizados para tratar crises convulsivas, podem afetar Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente estes medicamentos, porque pode ser necessário ajustar a sua dose.
- O felbamato (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia) também pode afetar Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente este medicamento, porque pode ser necessário ajustar a sua dose.
- O midazolam (um medicamento utilizado para fazer parar crises convulsivas agudas (súbitas) prolongadas, para sedação e problemas de sono) pode ser afetado pelo Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar midazolam, pois a sua dose poderá ter de ser ajustada.

- Alguns medicamentos como a rifampicina (um medicamento utilizado para tratar infecções bacterianas), o hipericão (erva de S. João) (um medicamento utilizado para tratar a ansiedade ligeira) e o cetoconazol (um medicamento utilizado para tratar infecções fúngicas) podem afetar Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente estes medicamentos, porque pode ser necessário ajustar a sua dose.
- Contracetivos hormonais (incluindo contracetivos orais, implantes, injetáveis e adesivos). Informe o seu médico se estiver a tomar contracetivos hormonais. Fycompa pode fazer com que certos contracetivos hormonais como o levonorgestrel sejam menos eficazes. Deverá utilizar outras formas de contraceção segura e eficaz (como, por exemplo, o preservativo ou o dispositivo intrauterino) quando estiver a tomar Fycompa. Deve continuar a fazê-lo durante um mês após parar o tratamento. Discuta com o seu médico qual o método contracetivo apropriado para si.

Fycompa com álcool

Fale com o seu médico antes de consumir bebidas alcoólicas. Tenha cuidado quando consumir álcool com medicamentos para a epilepsia incluindo Fycompa.

- Beber álcool enquanto estiver a tomar Fycompa pode fazer com que tenha menos atenção e pode afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas e ferramentas.
- Beber álcool enquanto estiver a tomar Fycompa pode agravar sentimentos de cólera (irritação), confusão ou tristeza.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não pare o tratamento sem falar primeiro com o seu médico.

- Fycompa não é recomendado na gravidez.
- Tem de utilizar um método fiável de contraceção para evitar engravidar enquanto estiver a ser tratada com Fycompa. Deve continuar a fazê-lo durante um mês após parar o tratamento. Informe o seu médico se estiver a tomar contracetivos hormonais. Fycompa pode fazer com que certos contracetivos hormonais como o levonorgestrel sejam menos eficazes. Deverá utilizar outras formas de contraceção segura e eficaz (como, por exemplo, o preservativo ou o dispositivo intrauterino) quando estiver a tomar Fycompa. Também o deve fazer durante um mês após parar o tratamento. Discuta com o seu médico qual será o método contracetivo apropriado para si.

Não se sabe se os componentes de Fycompa podem passar para o leite humano.

O médico avaliará o benefício e os riscos para o seu bebé de tomar Fycompa enquanto estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza ou utilize máquinas até saber como é que Fycompa o afeta.

Tem de falar com o seu médico sobre o efeito da sua epilepsia na condução e utilização de máquinas.

- Fycompa pode fazer com que se sinta tonto ou sonolento, especialmente no início do tratamento. Se tal lhe acontecer, não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.
- Beber álcool enquanto está a tomar Fycompa pode agravar estes efeitos.

Fycompa contém lactose

Fycompa contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Fycompa

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

Adultos, adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) no tratamento de crises parciais e convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 2 mg uma vez por dia antes de se deitar.

- O seu médico pode aumentá-la em incrementos de 2 mg até atingir uma dose de manutenção entre 4 mg e 12 mg, dependendo da sua resposta.
- Se tem problemas ligeiros ou moderados de fígado, a sua dose não deve ser superior a 8 mg por dia e os aumentos da sua dose devem ser feitos em intervalos de pelo menos 2 semanas.
- Não tome mais Fycompa do que o seu médico recomendou. Pode demorar algumas semanas até encontrar a dose de Fycompa que é certa para si.

A seguinte tabela resume as doses recomendadas no tratamento de crises parciais em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos e de convulsões generalizadas em crianças com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos. São fornecidos detalhes adicionais abaixo da tabela.

	Crianças com um peso:		
	Superior a 30 kg	Entre 20 kg e 30 kg	Inferior a 20 kg
Dose inicial recomendada	2 mg/dia	1 mg/dia	1 mg/dia
Dose de manutenção recomendada	4 – 8 mg/dia	4 – 6 mg/dia	2 – 4 mg/dia
Dose máxima recomendada	12 mg/dia	8 mg/dia	6 mg/dia

Crianças (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos) com um peso igual ou superior a 30 kg no tratamento de crises parciais:

A dose inicial habitual é de 2 mg uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 2 mg até uma dose de manutenção entre 4 mg e 8 mg; consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 12 mg/dia.
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos) com um peso compreendido entre os 20 kg e os <30 kg no tratamento de crises parciais:

A dose inicial habitual é de 1 mg uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg até uma dose de manutenção entre 4 mg e 6 mg; consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 8 mg/dia.
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos) com um peso inferior a 20 kg no tratamento de crises parciais:

A dose inicial habitual é de 1 mg uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg até uma dose de manutenção entre 2 mg e 4 mg; consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 6 mg/dia.

- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos) com um peso igual ou superior a 30 kg no tratamento de convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 2 mg uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 2 mg até uma dose de manutenção entre 4 mg e 8 mg; consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 12 mg/dia.
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos) com um peso compreendido entre os 20 kg e os <30 kg no tratamento de convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 1 mg uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg até uma dose de manutenção entre 4 mg e 6 mg; consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 8 mg/dia.
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos) com um peso inferior a 20 kg no tratamento de convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 1 mg uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg até uma dose de manutenção entre 2 mg e 4 mg; consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 6 mg/dia.
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Como tomar

Engula o comprimido inteiro com um copo de água. Pode tomar Fycompa com ou sem alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido. Os comprimidos não podem ser divididos com precisão porque não têm uma ranhura.

Se tomar mais Fycompa do que deveria

Se tomar mais Fycompa do que deveria, contacte imediatamente o seu médico. Pode sentir confusão e agitação, ter um comportamento agressivo e um estado de consciência diminuída.

Caso se tenha esquecido de tomar Fycompa

- No caso de se ter esquecido de tomar um comprimido, aguarde até à dose seguinte e depois continue como é habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- No caso de se ter esquecido do tratamento com Fycompa durante menos de 7 dias, continue a tomar o seu comprimido diariamente de acordo com as indicações iniciais do seu médico.

- No caso de se ter esquecido do tratamento com Fycompa durante mais de 7 dias, fale imediatamente com o seu médico.

Se parar de tomar Fycompa

Tome Fycompa enquanto o seu médico recomendar que o faça. Não pare a menos que o seu médico o aconselhe a fazê-lo. O seu médico pode diminuir a sua dose lentamente para evitar que os seus ataques epiléticos (crises) voltem ou se agravem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Um pequeno número de pessoas submetidas a tratamento com antiepiléticos tiveram pensamentos de autoagressão ou de suicídio. Se em qualquer altura tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 utilizador em cada 10) são:

- sentir-se tonto
- sentir-se sonolento

Frequentes (podem afetar mais do que 1 utilizador em cada 100) são:

- diminuição ou aumento do apetite, aumento de peso
- sentir-se agressivo, zangado, irritável, ansioso ou confuso
- dificuldade em andar ou outros problemas de equilíbrio (ataxia, perturbação da marcha, perturbação do equilíbrio)
- fala lenta (disartria)
- visão pouco nítida ou visão dupla (diplopia)
- sensação de andar à roda (vertigens)
- sensação de enjoo (náuseas)
- dor de costas
- sentir-se muito cansado (fadiga)
- cair

Pouco frequentes (podem afetar mais de 1 utilizador em cada 1000) são:

- pensamentos sobre magoar-se a si próprio ou pôr fim à sua vida (pensamentos suicidas), tentar pôr fim à sua própria vida (tentativa de suicídio)
- alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem)
- pensamentos estranhos e/ou perda da noção da realidade (perturbação psicótica)

Desconhecidos (não é possível calcular a frequência deste efeito indesejável a partir dos dados disponíveis) são:

- Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, também conhecida por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade induzida por fármaco: erupção generalizada na pele, temperatura corporal elevada, elevação de enzimas do fígado, anomalias do sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos.
- Síndrome de Stevens-Johnson, SSJ. Esta erupção cutânea grave pode surgir sob a forma de máculas em alvo avermelhadas ou exantemas circulares, frequentemente com bolhas centrais no tronco, descamação cutânea, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos, e pode ser precedida por febre e sintomas gripais.

Interrompa a utilização de perampanel se desenvolver estes sintomas e contacte o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente. Ver também a secção 2.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fycompa

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fycompa

A substância ativa é o perampanel. Cada comprimido revestido por película contém 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg ou 12 mg de perampanel.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido (comprimidos de 2 mg e de 4 mg):

Lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, povidona, estearato de magnésio (E470b)

Núcleo do comprimido (comprimidos de 6 mg, 8 mg, 10 mg e 12 mg):

Lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película (comprimidos de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg e 12 mg)

Hipromelose 2910, talco, Macrogol 8000, dióxido de titânio (E171), corantes*

*Os corantes são:

Comprimido de 2 mg: óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172)

Comprimido de 4 mg: óxido de ferro vermelho (E172)

Comprimido de 6 mg: óxido de ferro vermelho (E172)

Comprimido de 8 mg: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172)

Comprimido de 10 mg: óxido de ferro amarelo (E172), laca de alumínio de indigotina FD&C Azul #2 (E132)

Comprimido de 12 mg: laca de alumínio de indigotina FD&C Azul #2 (E132)

Qual o aspeto de Fycompa e conteúdo da embalagem

Todas as dosagens de Fycompa apresentam-se na forma de comprimidos revestidos por película biconvexos, redondos

2 mg: cor de laranja, com a gravação E275 num lado e 2 no outro lado.

4 mg: vermelho, com a gravação E277 num lado e 4 no outro lado.

6 mg: cor-de-rosa, com a gravação E294 num lado e 6 no outro lado.

8 mg: roxo, com a gravação E295 num lado e 8 no outro lado.

10 mg: verde, com a gravação E296 num lado e 10 no outro lado.

12 mg: azul, com a gravação E297 num lado e 12 no outro lado.

Fycompa é fornecido em embalagens de:
Comprimido de 2 mg - embalagem de 7, 28 e 98
Comprimidos de 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg - embalagens de 7, 28, 84 e 98

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

Latvija

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

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)

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Fycompa 0,5 mg/ml suspensão oral Perampanel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fycompa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Fycompa
3. Como utilizar Fycompa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fycompa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fycompa e para que é utilizado

Fycompa contém um medicamento chamado perampanel. Pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia, na qual uma pessoa tem ataques epiléticos repetidos (crises epiléticas). Foi-lhe dado pelo seu médico para diminuir o número de ataques epiléticos que tem.

Fycompa é utilizado em associação com outros medicamentos antiepiléticos para tratar certas formas de epilepsia:

Em adultos, adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) e crianças (dos 4 aos 11 anos)

- É utilizado para tratar ataques epiléticos que afetam uma parte do seu cérebro (chamados “crises epiléticas parciais”).
- Estas crises parciais podem ser seguidas ou não de um ataque epilético que afeta todo o seu cérebro (referido por “generalização secundária”).

Em adultos, adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) e crianças (dos 7 aos 11 anos)

- É também utilizado para tratar certos ataques que afetam o seu cérebro todo desde o início (chamadas “convulsões generalizadas”) e causam convulsões ou crises de ausência.

2. O que precisa de saber antes de tomar Fycompa

NÃO TOME Fycompa:

- Se já tiver desenvolvido erupção grave na pele ou exfoliação da pele, formação de bolhas e/ou feridas da boca depois de tomar perampanel.
- Se tem alergia ao perampanel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Fycompa, se tem problemas de fígado ou problemas moderados ou graves de rins.

Não deve tomar Fycompa, se tem problemas graves de fígado ou problemas moderados ou graves de rins.

Antes de tomar este medicamento deve informar o seu médico se tem uma história de alcoolismo ou de dependência de drogas.

Foram notificados casos de enzimas hepáticas aumentadas em alguns doentes a tomar Fycompa em combinação com outros fármacos antiepiléticos.

- Fycompa pode fazer com que se sintam tonto ou sonolento, especialmente no início do tratamento.
- Fycompa pode aumentar a probabilidade de cair, especialmente se for uma pessoa de idade; isto pode ser devido à sua doença.
- Fycompa pode torná-lo agressivo, irritado ou violento. Pode também levá-lo a ter alterações de comportamento e de humor pouco habituais ou extremas, pensamentos estranhos e/ou perda da noção da realidade.

Se notar alguma destas reações em si mesmo ou algum familiar e/ou amigo o alertar para o tal, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Um pequeno número de pessoas submetidas a tratamento com antiepiléticos tiveram pensamentos de autoagressão ou de suicídio. Se em qualquer altura tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.

Foram notificadas reações graves na pele, incluindo reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), associadas à utilização de perampanel.

- Entre outros possíveis sintomas, a DRESS tipicamente manifesta-se como sintomas gripais e erupção na pele com temperatura corporal elevada, apresentação de níveis aumentados de enzimas do fígado nas análises ao sangue, um aumento num tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e gânglios linfáticos aumentados.
- A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) pode surgir inicialmente sob a forma de manchas em alvo avermelhadas ou exantemas circulares, frequentemente com bolhas centrais no tronco. Também podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos (olhos inchados e vermelhos). Estas erupções cutâneas graves são muitas vezes precedidas por febre e/ou sintomas gripais. As erupções podem progredir para descamação cutânea generalizada e complicações potencialmente fatais ou morte.

Se tiver qualquer das situações acima após tomar Fycompa (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico.

Crianças

Não é recomendado em crianças com menos de 4 anos. A segurança e a eficácia não são ainda conhecidas em crianças com idade inferior a 4 anos com crises parciais e idade inferior a 7 anos em convulsões generalizadas..

Outros medicamentos e Fycompa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. A toma de Fycompa com certos medicamentos pode causar efeitos indesejáveis ou afetar o modo como atuam. Não comece nem pare de tomar outros medicamentos sem falar com o seu médico ou farmacêutico.

- Outros medicamentos antiepiléticos como a carbamazepina, oxcarbazepina e a fenitoína que são utilizados para tratar crises convulsivas, podem afetar Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente estes medicamentos, porque pode ser necessário ajustar a sua dose.
- O felbamato (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia) também pode afetar Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente este medicamento, porque pode ser necessário ajustar a sua dose.
- O midazolam (um medicamento utilizado para fazer parar crises convulsivas agudas (súbitas) prolongadas, para sedação e problemas de sono) pode ser afetado pelo Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar midazolam, pois a sua dose poderá ter de ser ajustada.

- Alguns medicamentos como a rifampicina (um medicamento utilizado para tratar infecções bacterianas), o hipericão (erva de S. João) (um medicamento utilizado para tratar a ansiedade ligeira) e o cetoconazol (um medicamento utilizado para tratar infecções fúngicas) podem afetar Fycompa. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente estes medicamentos, porque pode ser necessário ajustar a sua dose.
- Contracetivos hormonais (incluindo contracetivos orais, implantes, injetáveis e adesivos). Informe o seu médico se estiver a tomar contracetivos hormonais. Fycompa pode fazer com que certos contracetivos hormonais como o levonorgestrel sejam menos eficazes. Deverá utilizar outras formas de contraceção segura e eficaz (como, por exemplo, o preservativo ou o dispositivo intrauterino) quando estiver a tomar Fycompa. Deve continuar a fazê-lo durante um mês após parar o tratamento. Discuta com o seu médico qual o método contracetivo apropriado para si.

Fycompa com álcool

Fale com o seu médico antes de consumir bebidas alcoólicas. Tenha cuidado quando consumir álcool com medicamentos para a epilepsia incluindo Fycompa.

- Beber álcool enquanto estiver a tomar Fycompa pode fazer com que tenha menos atenção e pode afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas e ferramentas.
- Beber álcool enquanto estiver a tomar Fycompa pode agravar sentimentos de cólera (irritação), confusão ou tristeza.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não pare o tratamento sem falar primeiro com o seu médico.

- Fycompa não é recomendado na gravidez.
- Tem de utilizar um método fiável de contraceção para evitar engravidar enquanto estiver a ser tratada com Fycompa. Deve continuar a fazê-lo durante um mês após parar o tratamento. Informe o seu médico se estiver a tomar contracetivos hormonais. Fycompa pode fazer com que certos contracetivos hormonais como o levonorgestrel sejam menos eficazes. Deverá utilizar outras formas de contraceção segura e eficaz (como, por exemplo, o preservativo ou o dispositivo intrauterino) quando estiver a tomar Fycompa. Também o deve fazer durante um mês após parar o tratamento. Discuta com o seu médico qual será o método contracetivo apropriado para si.

Não se sabe se os componentes de Fycompa podem passar para o leite humano.

O médico avaliará o benefício e os riscos para o seu bebé de tomar Fycompa enquanto estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza ou utilize máquinas até saber como é que Fycompa o afeta.

Tem de falar com o seu médico sobre o efeito da sua epilepsia na condução e utilização de máquinas.

- Fycompa pode fazer com que se sinta tonto ou sonolento, especialmente no início do tratamento. Se tal lhe acontecer, não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.
- Beber álcool enquanto está a tomar Fycompa pode agravar estes efeitos.

Fycompa contém 175 mg sorbitol (E420) em cada ml.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

A toma de Fycompa com outros medicamentos antiepiléticos, que contêm sorbitol, pode afetar o modo como estes funcionam. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outro(s) medicamento(s) antiepilético(s) com sorbitol.

Fycompa contém < 0,005 mg ácido benzoico (E210) e 1,1 mg benzoato de sódio (E211) em cada ml.

O ácido benzoico e o benzoato de sódio podem aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

3. Como utilizar Fycompa

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

Adultos, adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) no tratamento de crises parciais e convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 2 mg (4 ml) uma vez por dia antes de se deitar.

- O seu médico pode aumentá-la em incrementos de 2 mg (4 ml) até atingir uma dose de manutenção entre 4 mg (8 ml) e 12 mg (24 ml), dependendo da sua resposta.
- Se tem problemas ligeiros ou moderados de fígado, a sua dose não deve ser superior a 8 mg por dia e os aumentos da sua dose devem ser feitos em intervalos de pelo menos 2 semanas.
- Não tome mais Fycompa do que o seu médico recomendou. Pode demorar algumas semanas até encontrar a dose de Fycompa que é certa para si.

A seguinte tabela resume as doses recomendadas no tratamento de crises parciais em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos e de convulsões generalizadas em crianças com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos. São fornecidos detalhes adicionais abaixo da tabela.

	Crianças com um peso:		
	Superior a 30 kg	Entre 20 kg e 30 kg	Inferior a 20 kg
Dose inicial recomendada	2 mg/dia (4 ml/dia)	1 mg/dia (2 ml/dia)	1 mg/dia (2 ml/dia)
Dose de manutenção recomendada	4 – 8 mg/dia (8 – 16 ml/dia)	4 – 6 mg/dia (8 – 12 ml/dia)	2 – 4 mg/dia (4 – 8 ml/dia)
Dose máxima recomendada	12 mg/dia (24 ml/dia)	8 mg/dia (16 ml/dia)	6 mg/dia (12 ml/dia)

Crianças (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos) com um peso igual ou superior a 30 kg no tratamento de crises parciais:

A dose inicial habitual é de 2 mg (4 ml) uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 2 mg (4 ml) até uma dose de manutenção entre 4 mg (8 ml) e 8 mg (16 ml); consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 12 mg/dia (24 ml/dia).
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg (8 ml) por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos) com um peso compreendido entre os 20 kg e os <30 kg no tratamento de crises parciais:

A dose inicial habitual é de 1 mg (2 ml) uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg (2 ml) até uma dose de manutenção entre 4 mg (8 ml) e 6 mg (12 ml); consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 8 mg/dia (16 ml/dia).

- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg (8 ml) por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos) com um peso inferior a 20 kg no tratamento de crises parciais:

A dose inicial habitual é de 1 mg (2 ml) uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg (2 ml) até uma dose de manutenção entre 2 mg (4 ml) e 4 mg (8 ml); consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 6 mg/dia (12 ml/dia).
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg (8 ml) por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos) com um peso igual ou superior a 30 kg no tratamento de convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 2 mg (4 ml) uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 2 mg (4 ml) até uma dose de manutenção entre 4 mg (8 ml) e 8 mg (16 ml); consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 12 mg/dia (24 ml/dia).
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg (8 ml) por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos) com um peso compreendido entre os 20 kg e os <30 kg no tratamento de convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 1 mg (2 ml) uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg (2 ml) até uma dose de manutenção entre 4 mg (8 ml) e 6 mg (12 ml); consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 8 mg/dia (16 ml/dia).
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg (8 ml) por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Crianças (com idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos) com um peso inferior a 20 kg no tratamento de convulsões generalizadas:

A dose inicial habitual é de 1 mg (2 ml) uma vez por dia, antes de se deitar.

- O médico pode aumentar este valor em incrementos de 1 mg até uma dose de manutenção entre 2 mg (4 ml) e 4 mg (8 ml); consoante a sua resposta. Consoante a resposta clínica individual e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 6 mg/dia (12 ml/dia).

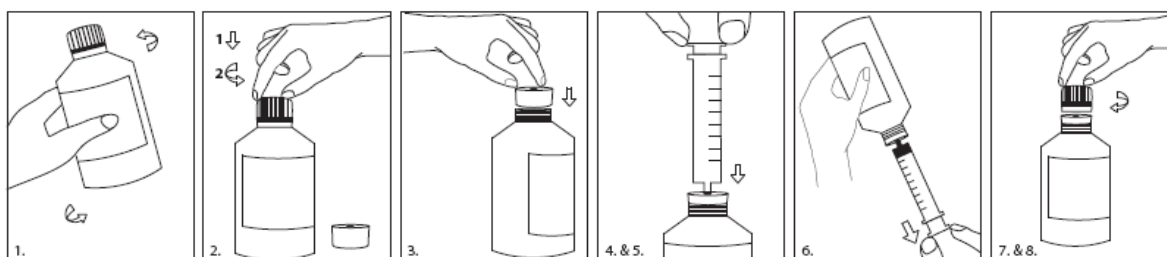
- Se sofrer de problemas hepáticos ligeiros ou moderados, a sua dose não deve ser superior a 4 mg (8 ml) por dia e deve existir um período de pelo menos 2 semanas entre os aumentos da dose.
- Não tome uma quantidade de Fycompa superior à recomendada pelo seu médico. Podem ser necessárias algumas semanas até encontrar a dose adequada de Fycompa para si.

Como tomar

Fycompa destina-se a utilização por via oral. Pode tomar Fycompa com ou sem alimentos mas deve tomá-lo sempre do mesmo modo. Por exemplo, se decidir tomar Fycompa com alimentos, tome-o sempre da mesma forma.

Para administração das doses, utilize a seringa para uso oral e o adaptador fornecidos.

As instruções sobre como utilizar a seringa para uso oral e o adaptador encontram-se indicadas abaixo:



1. Agite durante pelo menos 5 segundos antes de utilizar.
2. Prima (1) e rode a cápsula de fecho (2) para abrir o frasco.
3. Introduza o adaptador no gargalo do frasco até ficar bem vedado.
4. Prima completamente o êmbolo da seringa para uso oral.
5. Introduza a seringa para uso oral na abertura do adaptador tanto quanto for possível.
6. Vire o frasco ao contrário e extraia a quantidade prescrita de Fycompa do frasco.
7. Volte o frasco novamente para cima e retire a seringa.
8. Deixe ficar o adaptador colocado e volte a pôr a cápsula de fecho no frasco.
9. Após a administração da dose, separe o corpo do êmbolo, mergulhando totalmente os dois componentes em água QUENTE com sabão.
10. Mergulhe o corpo e o êmbolo em água para remover qualquer detergente remanescente, sacuda a água em excesso e deixe os componentes secarem ao ar. Não seque os doseadores com um pano.
11. Não limpe nem reutilize a seringa após 40 utilizações ou se as marcações na seringa não estiverem legíveis.

Se tomar mais Fycompa do que deveria

Se tomar mais Fycompa do que deveria, contacte imediatamente o seu médico. Pode sentir confusão e agitação, ter um comportamento agressivo e um estado de consciência diminuída.

Caso se tenha esquecido de tomar Fycompa

- No caso de se ter esquecido de tomar Fycompa, aguarde até à dose seguinte e depois continue como é habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- No caso de se ter esquecido do tratamento com Fycompa durante menos de 7 dias, continue a tomar a sua dose diariamente de acordo com as indicações iniciais do seu médico.
- No caso de se ter esquecido do tratamento com Fycompa durante mais de 7 dias, fale imediatamente com o seu médico.

Se parar de tomar Fycompa

Tome Fycompa enquanto o seu médico recomendar que o faça. Não pare a menos que o seu médico o aconselhe a fazê-lo. O seu médico pode diminuir a sua dose lentamente para evitar que os seus ataques epiléticos (crises) voltem ou se agravem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Um pequeno número de pessoas submetidas a tratamento com antiepiléticos tiveram pensamentos de autoagressão ou de suicídio. Se em qualquer altura tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 utilizador em cada 10) são:

- sentir-se tonto
- sentir-se sonolento

Frequentes (podem afetar mais do que 1 utilizador em cada 100) são:

- diminuição ou aumento do apetite, aumento de peso
- sentir-se agressivo, zangado, irritável, ansioso ou confuso
- dificuldade em andar ou outros problemas de equilíbrio (ataxia, perturbação da marcha, perturbação do equilíbrio)
- fala lenta (disartria)
- visão pouco nítida ou visão dupla (diplopia)
- sensação de andar à roda (vertigens)
- sensação de enjoo (náuseas)
- dor de costas
- sentir-se muito cansado (fadiga)
- cair

Pouco frequentes (podem afetar mais de 1 utilizador em cada 1000) são:

- pensamentos sobre magoar-se a si próprio ou pôr fim à sua vida (pensamentos suicidas), tentar pôr fim à sua própria vida (tentativa de suicídio)
- alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem)
- pensamentos estranhos e/ou perda da noção da realidade (perturbação psicótica)

Desconhecidos (não é possível calcular a frequência deste efeito indesejável a partir dos dados disponíveis) são:

- Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, também conhecida por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade induzida por fármaco: erupção generalizada na pele, temperatura corporal elevada, elevação de enzimas do fígado, anomalias do sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos.
- Síndrome de Stevens-Johnson, SSJ. Esta erupção cutânea grave pode surgir sob a forma de máculas em alvo avermelhadas ou exantemas circulares, frequentemente com bolhas centrais no tronco, descamação cutânea, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos, e pode ser precedida por febre e sintomas gripais.

Interrompa a utilização de perampanel se desenvolver estes sintomas e contacte o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente. Ver também a secção 2.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fycompa

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Se tiver um resto de suspensão no frasco com mais de 90 dias após a sua abertura, não a deverá utilizar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fycompa

A substância ativa é o perampanel. Cada mililitro contém 0,5 mg de perampanel.

Os outros componentes são sorbitol (E420) líquido (cristalizante), celulose microcristalina (E460), carmelose sódica (E466), poloxâmero 188, simeticone emulsão a 30% (contendo água purificada, óleo de silicone, polissorbato 65, metilcelulose, sílica gel, estearato de macrogol, ácido sórbico, ácido benzóico (E210) e ácido sulfúrico), ácido cítrico anidro (E330), benzoato de sódio (E211) e água purificada.

Qual o aspeto de Fycompa e conteúdo da embalagem

Fycompa 0,5 mg/ml suspensão oral é uma suspensão branca a esbranquiçada. É apresentado num frasco de 340 ml com 2 seringas para uso oral graduadas e um adaptador de premir do frasco (PIBA).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Eisai GmbH

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

(Германия)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Saksamaa)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.

Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS

Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Njemačka)

Ireland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Ísland

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.

Tel: + 39 02 5181401

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

(Belgique/Belgien)

Magyarország

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)

Österreich

Eisai GesmbH

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

Polska

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Niemcy)

Portugal

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda

Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germania)

Slovenija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Nemčija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB

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

(Ruotsi)

Κύπρος

Argiani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

United Kingdom (Northern Ireland)

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para perampanel, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Atendendo a 18 casos de perturbações psicóticas de ensaios clínicos, incluindo 10 casos com desfecho positivo após suspensão, à literatura (2 relatórios de casos), a relatórios espontâneos, incluindo 10 casos com estreita relação temporal, 6 casos com desfecho positivo após suspensão e 1 caso com efeito após readministração, o PRAC considera que a existência de uma relação causal entre a toma de perampanel e a perturbação psicótica é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm perampanel deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a perampanel, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) perampanel se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.