

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 2 mg comprimate filmate  
Fycompa 4 mg comprimate filmate  
Fycompa 6 mg comprimate filmate  
Fycompa 8 mg comprimate filmate  
Fycompa 10 mg comprimate filmate  
Fycompa 12 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Fycompa 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 2 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 78,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### Fycompa 4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 4 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 157,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### Fycompa 6 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 6 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 6 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 151,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### Fycompa 8 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 8 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 8 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 149,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### Fycompa 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 147,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### Fycompa 12 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 12 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 12 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 145,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

#### Fycompa 2 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, biconvex, de culoare portocalie, având inscripționat textul „E275” pe o față și „2” pe cealaltă față.

#### Fycompa 4 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, biconvex, de culoare roșie, având inscripționat textul „E277” pe o față și „4” pe cealaltă față.

#### Fycompa 6 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, biconvex, de culoare roz, având inscripționat textul „E294” pe o față și „6” pe cealaltă față.

#### Fycompa 8 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, biconvex, de culoare mov, având inscripționat textul „E295” pe o față și „8” pe cealaltă față.

#### Fycompa 10 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, biconvex, de culoare verde, având inscripționat textul „E296” pe o față și „10” pe cealaltă față.

#### Fycompa 12 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, biconvex, de culoare albastră, având inscripționat textul „E297” pe o față și „12” pe cealaltă față.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Fycompa (perampanel) este indicat pentru tratamentul adjuvant al

- crizelor convulsive parțiale (CP), cu sau fără generalizare secundară la pacienții în vârstă de cel puțin 4 ani.
- crizelor tonico-clonice primar generalizate (TCPG) la pacienții în vârstă de cel puțin 7 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (EGI).

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

##### Doze

Fycompa trebuie dozat conform răspunsului individual al pacientului, pentru a optimiza raportul dintre eficacitate și tolerabilitate.

Perampanel trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, la culcare.

Medicul trebuie să prescrie forma și concentrația cele mai adecvate în funcție de greutate și de doză.

Perampanel este disponibil și în forme alternative, inclusiv ca suspensie orală

##### *Crize convulsive parțiale*

Administrarea perampanel în doze cuprinse între 4 mg/zi și 12 mg/zi s-a dovedit a fi un tratament eficient pentru crizele convulsive parțiale.

În tabelul de mai jos sunt recapitulate dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii în vârstă de cel puțin 4 ani. Detalii suplimentare sunt furnizate în continuarea tabelului.

	Adulți/adolescenți (cel puțin 12 ani)	Copii (4-11 ani); în greutate de:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Doză inițială recomandată	2 mg/zi	2 mg/zi	1 mg/zi	1 mg/zi
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză de întreținere recomandată	4-8 mg/zi	4-8 mg/zi	4-6 mg/zi	2-4 mg/zi
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	0,5 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză maximă recomandată	12 mg/zi	12 mg/zi	8 mg/zi	6 mg/zi

#### *Adulți, adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 2 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi și 8 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg pe zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 2 mg/zi, până la o doză de 12 mg/zi. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

#### *Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutate ≥ 30 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 2 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi și 8 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg pe zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 2 mg/zi, până la o doză de 12 mg/zi. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

#### *Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutate 20 kg și < 30 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 1 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi și 6 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 6 mg pe zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 1 mg/zi, până la o doză de 8 mg/zi. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

*Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutate < 20 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 1 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 2 mg/zi și 4 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 4 mg pe zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 0,5 mg/zi, până la o doză de 6 mg/zi. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

*Crize tonico-clonice primar generalizate*

Administrarea perampanel într-o doză de 8 mg/zi s-a dovedit a fi eficientă pentru crizele tonico-clonice primar generalizate.

În tabelul de mai jos sunt recapitulate dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii în vârstă de cel puțin 7 ani. Detalii suplimentare sunt furnizate în continuarea tabelului.

	Adulți/adolescenți (cel puțin 12 ani)	Copii (7-11 ani); în greutate de:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Doză inițială recomandată	2 mg/zi	2 mg/zi	1 mg/zi	1 mg/zi
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză de întreținere recomandată	Până la 8 mg/zi	4-8 mg/zi	4-6 mg/zi	2-4 mg/zi
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)	0,5 mg/zi (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză maximă recomandată	12 mg/zi	12 mg/zi	8 mg/zi	6 mg/zi

*Adulți, adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 2 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere de maxim 8 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg pe zi, doza poate fi crescută până la o doză de 12 mg/zi, care poate fi eficientă la unii pacienți (vezi pct. 4.4). La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

*Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutate ≥ 30 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 2 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi și 8 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg pe zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 2 mg/zi, până la o doză de 12 mg/zi. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim

2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

*Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutate 20 kg și < 30 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 1 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi și 6 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 6 mg pe zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 1 mg/zi, până la o doză de 8 mg/zi. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

*Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutate < 20 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 1 mg/zi. Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 2 mg/zi și 4 mg/zi. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 4 mg pe zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 0,5 mg/zi, până la o doză de 6 mg/zi. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

*Oprirea tratamentului*

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound. Totuși, din cauza timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmatice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

*Doze omise*

Dacă este omisă o doză: întrucât perampanelul are un timp de înjumătățire crescut, pacientul va aștepta și își va administra următoarea doză la momentul planificat.

Dacă a fost omisă mai mult de o doză, pentru o perioadă de mai puțin de 5 ori timpul de înjumătățire (3 săptămâni pentru pacienții care nu utilizează medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care utilizează AE care induc metabolizarea perampanelului (vezi pct. 4.5)), trebuie luată în considerare reinițierea tratamentului de la ultima valoare a dozei.

Dacă pacientul a întrerupt administrarea perampanelului pentru o perioadă de mai mult de 5 ori timpul de înjumătățire, se recomandă aplicarea indicațiilor pentru inițierea tratamentului, descrise mai sus.

*Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)*

Studiile clinice efectuate cu Fycompa în tratamentul epilepsiei nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri. Analiza datelor legate de siguranță, obținute la 905 pacienți vârstnici tratați cu perampanel (în studii dublu-orb efectuate pentru indicații altele decât epilepsia) nu a relevat diferențe legate de vârstă în ceea ce privește profilul de siguranță. Luând în considerare acest aspect și lipsa diferenței legate de vârstă în ceea ce privește expunerea la perampanel, rezultatele indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Perampanelul trebuie utilizat cu precauție la vârstnici, luând în considerare potențialul de interacțiune medicamentoasă la pacienții la care se administrează mai multe medicamente (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență renală*

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu este recomandată utilizarea la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă sau la pacienți care efectuează ședințe de hemodializă.

### *Insuficiența hepatică*

Creșterea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată trebuie să se facă pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza inițială poate fi de 2 mg. Creșterea dozei trebuie să se facă în trepte de câte 2 mg, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, pe baza tolerabilității și eficacității.

Doza de perampanel la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu trebuie să depășească 8 mg.

Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.

### *Copii*

Siguranța și eficacitatea perampanelului nu au fost încă stabilite la copiii cu vârsta sub 4 ani cu indicație pentru probabilitatea de succes sau la copiii cu vârsta sub 7 ani cu indicație pentru crizele tonico-clonice primar generalizate.

### Mod de administrare

Fycompa trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, înainte de culcare. Poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă. Acesta nu trebuie mestecat, sfărâmat sau divizat. Comprimatele nu pot fi divizate cu precizie întrucât nu au linie de divizare.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Ideație suicidară

Au fost raportate ideație și comportament suicidar la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice, pentru diverse indicații. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate, placebo controlate în care s-au administrat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de ideație și comportament suicidar. Mecanismul apariției acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut din cauza perampanelului.

Prin urmare, pacienții (copii, adolescenți și adulți) trebuie monitorizați din punctul de vedere al ideației și comportamentului suicidar și trebuie avut în vedere tratamentul adecvat. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul apariției ideației și comportamentului suicidar.

### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu tratamentul cu perampanel au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând reacția la medicament cu eozinofilie și simptomele sistemice (RMES) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (cu frecvență necunoscută, vezi pct. 4.8).

La momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați despre semne și simptome și să fie monitorizați cu atenție pentru reacțiile cutanate.

Simptomele RMES includ de obicei, deși nu exclusiv, febră, erupție cutanată asociată cu implicarea altor organe, limfadenopatie, anomalii ale testelor funcției hepatice și eozinofilie. Este important de

remarcat că pot apărea manifestări timpurii ale hipersensibilității, cum ar fi febra sau limfadenopatia, chiar dacă erupția nu este evidentă.

Simptomele de SSJ includ de obicei, deși nu exclusiv, descuamarea pielii (necroză epidermică/vezicule) < 10%, piele eritematoasă (zone confluențe), leziuni dureroase atipice cu progresie rapidă, cu aspect de țintă și/sau macule purpurice răspândite pe o zonă largă sau eritem de mari dimensiuni (zone confluențe), leziuni buloase/erozive la nivelul a mai mult de 2 mucoase.

Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, tratamentul cu perampanel trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Dacă pacientul dezvoltă o reacție gravă, precum SSJ sau RMES, ca urmare a administrării de perampanel, tratamentul cu perampanel nu mai trebuie reinițiat pentru pacientul respectiv.

### Crizele de absență și mioclonice

Crizele de absență și mioclonice sunt două tipuri frecvente de crize generalizate întâlnite frecvent la pacienții cu EGI. Alte medicamente antiepileptice (AE) se știe că induc sau agravează aceste tipuri de crize. Pacienții cu crize mioclonice și crize de absență trebuie monitorizați pe durata administrării Fycompa.

### Tulburări ale sistemului nervos

Perampanelul poate cauza amețeli și somnolență, influențând astfel capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.7).

### Contraceptive hormonale

În cazul administrării de doze de 12 mg/zi, Fycompa poate scădea eficacitatea contraceptivelor orale care conțin substanțe cu efectiv progestativ; în această situație, este recomandată folosirea unor măsuri contraceptive suplimentare, nonhormonale, în timpul utilizării Fycompa (vezi pct. 4.5).

### Căderi accidentale

Se pare că există un risc crescut de căderi accidentale, în special la vârstnici; motivul care stă la baza acestui lucru nu este clar.

### Agresivitate, tulburare psihotică

La pacienții cărora li se administrează tratament cu perampanel, s-a raportat comportament agresiv, ostil și anormal. La pacienții tratați cu perampanel în cadrul studiilor clinice, agresivitatea, furia, iritabilitatea și tulburarea psihotică au fost raportate mai frecvent în cazul dozelor mai ridicate. Majoritatea evenimentelor raportate au fost fie ușoare, fie moderate, iar pacienții au recuperat fie spontan, fie odată cu ajustarea dozei. Cu toate acestea, la unii pacienți (1% în cadrul studiilor clinice cu perampanel) au fost observate gânduri de a vătăma alte persoane, atacuri fizice sau comportament amenințător. Au fost raportate gânduri de omucidere la pacienți. Pacienții și aparținătorii trebuie sfătuiți să alerteze imediat un profesionist din domeniul sănătății dacă se remarcă modificări semnificative ale dispoziției sau ale tiparelor de comportament. Doza de perampanel trebuie scăzută dacă apar astfel de simptome și trebuie luată în considerare oprirea administrării dacă simptomele sunt severe (vezi pct. 4.2).

### Posibilitatea apariției abuzului de medicamente

Trebuie exercitată precauție la pacienții care au antecedente de abuz de medicamente, pacientul trebuind monitorizat pentru a detecta eventualele simptome legate de abuzul de perampanel.



## Administrarea concomitentă a medicamentelor antiepileptice inductoare ale izoenzimei CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienților li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale izoenzimelor CYP3A (carbamazepină, fenitoină, oxcarbazepină) comparativ cu ratele de răspuns înregistrate la pacienții cărora li s-au administrat concomitent medicamente antiepileptice care nu au efect de inducție enzimatică. Răspunsul pacientului trebuie monitorizat atunci când se face schimbarea tratamentului de la administrarea concomitentă de medicamente antiepileptice care nu au efect inductor enzimatic la cele care au un asemenea efect și viceversa. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitate, doza poate fi crescută sau scăzută în trepte de câte 2 mg (vezi pct. 4.2).

## Administrarea concomitentă a altor medicamente (altele decât antiepileptice) inductoare sau inhibitoare ale citocromului P450

Pacienții trebuie monitorizați atent din punct de vedere al tolerabilității și răspunsului clinic atunci când se administrează sau se întrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmatice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

## Hepatotoxicitate

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate (în special creșterea valorilor enzimelor hepatice) în urma administrării de perampanel în asociere cu alte medicamente antiepileptice. Dacă se observă creșterea valorilor enzimelor hepatice, trebuie luată în considerare monitorizarea funcției hepatice.

## Excipienți

### *Intoleranța la lactoză*

Fycompa conține lactoză, prin urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Fycompa nu este considerat un inductor sau inhibitor puternic al citocromului P450 sau al izoenzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

## Contraceptive hormonale

La femeile sănătoase cărora le s-a administrat doza de 12 mg (dar nu și dozele de 4 sau 8 mg/zi) timp de 21 zile, concomitent cu contraceptive orale, s-a constatat că Fycompa a scăzut expunerea la levonorgestrel (valorile medii ale  $C_{max}$  și ASC au scăzut cu câte 40%). Valorile ASC pentru etinilestradiol nu au fost afectate de Fycompa 12 mg, în timp ce valoarea  $C_{max}$  a scăzut cu 18%. Prin urmare, trebuie avută în vedere posibilitatea unei scăderi a eficacității contraceptivelor hormonale care conțin progesteron la femeile care utilizează Fycompa 12 mg/zi și se va utiliza o măsură contraceptivă suplimentară, eficientă (dispozitiv intrauterin (DIU), prezervativ) (vezi pct. 4.4).

## Interacțiuni între Fycompa și alte medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între Fycompa și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice. Efectul Fycompa (în doză zilnică unică de până la 12 mg) asupra farmacocineticii altor medicamente antiepileptice a fost evaluat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazate pe trei studii de fază 3 cumulate, derulate în rândul pacienților adolescenți și adulți cu manifestări de crize convulsive parțiale. În cadrul unei alte analize populaționale de farmacocinetică, bazate pe datele cumulate a douăzeci de studii de fază 1 derulate în rândul subiecților sănătoși cărora li s-a administrat Fycompa în doze de până la 36 mg și ale unui studiu de fază 2 și a șase studii de fază 3 derulate în rândul pacienților pediatrici, adolescenți și adulți cu manifestări de crize convulsive parțiale sau crize tonico-clonice primar generalizate cărora li s-a administrat Fycompa în doze zilnice unice de până la 16 mg, a fost evaluat efectul de clearance al perampanelului al

medicației antiepileptice concomitente. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

<b>AE coadministrat</b>	<b>Influența AE asupra concentrației Fycompa</b>	<b>Influența Fycompa asupra concentrației AE</b>
Carbamazepină	Scădere de 3 ori	scădere <10%
Clobazam	Nicio influență	scădere <10%
Clonazepam	Nicio influență	Nicio influență
Lamotrigină	Nicio influență	scădere <10%
Levetiracetam	Nicio influență	Nicio influență
Oxcarbazepină	Scădere de 2 ori	creștere de 35% <sup>1)</sup>
Fenobarbital	Scădere de 20%	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 2 ori	Nicio influență
Topiramat	scădere de 20%	Nicio influență
Acid valproic	Nicio influență	scădere <10%
Zonisamidă	Nicio influență	Nicio influență

1) Metabolitul activ monohidroxicarbazepină nu a fost evaluat.

Pe baza rezultatelor dintr-o analiză populațională de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale și la pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate, clearance-ul total al Fycompa a crescut prin co-administrarea carbamazepinei (de 3 ori) și fenitoinii sau oxcarbazepinei (de 2 ori), care sunt cunoscute ca inductori ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentului (vezi pct. 5.2). Acest efect trebuie să fie avut în vedere și gestionate în cazul inițierii sau opririi tratamentului cu aceste medicamente antiepileptice. Clonazepamul, levetiracetamul, fenobarbitalul, topiramatul, zonisamidul, clobazamul, lamotrigina și acidul valproic nu au afectat clearance-ul Fycompa în mod relevant clinic.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, Fycompa nu a afectat într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic clearance-ul clonazepamului, levetiracetamului, fenobarbitalului, fenitoinii, topiramatului, zonisamidei, carbamazepinei, clobazamului, lamotriginei și acidului valproic, la cea mai mare doză de perampanel evaluată (12 mg/zi).

S-a constatat că perampanelul scade clearance-ul oxcarbazepinei cu 26%. Oxcarbazepina este rapid metabolizată de către enzima reductază citosolică la metabolitul său activ, monohidroxicarbazepină. Efectele perampanelului asupra concentrațiilor de monohidroxicarbazepină nu sunt cunoscute.

Dozele de perampanel vor fi modificate în funcție de efectul clinic dorit, indiferent de administrarea altor AE.

#### Efectul perampanelului asupra substraturilor izoenzimelor CYP3A

La subiecții sănătoși, administrarea Fycompa (6 mg o dată pe zi, timp de 20 zile) a scăzut valoarea ASC pentru midazolam cu 13%. Nu poate fi exclusă o scădere mai mare a expunerii la midazolam (sau la alte substraturi sensibile ale izoenzimei CYP3A) din cauza dozelor mai mari de Fycompa.

#### Efectul inductorilor citocromului P450 asupra farmacocineticii perampanelului

Este de așteptat ca inductori puternici ai citocromului P450, cum sunt rifampicina și hypericum perforatum, să scadă concentrațiile perampanelului și posibilitatea apariției unor concentrații plasmatiche mai mari ale metaboliților reactivi în prezența unor inductori potenți ai citocromului P450 nu poate fi exclusă. S-a constatat că felbamatul scade concentrațiile anumitor medicamente și poate scădea, de asemenea, concentrațiile perampanelului.

## Efectul inhibitorilor citocromului P450 asupra farmacocineticii perampanelului

La subiecții sănătoși, ketoconazolul (400 mg o dată pe zi, timp de 10 zile), care acționează ca inhibitor al izoenzimei CYP3A4, a crescut ASC pentru perampanel cu 20% și a crescut timpul de înjumătățire al perampanelului cu 15% (67,8 ore față de 58,4 ore). Nu poate fi exclusă apariția unor efecte mai mari atunci când perampanelul este asociat cu un inhibitor al izoenzimei CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă.

### *Levodopa.*

La subiecții sănătoși, Fycompa (4 mg o dată pe zi, timp de 19 zile) nu a avut niciun efect asupra  $C_{max}$  sau ASC pentru levodopa.

## Alcoolul etilic

Efectele perampanelului asupra activităților care necesită atenție și vigilență, de exemplu conducerea vehiculelor, au fost aditive sau supra-aditive cu efectele alcoolului etilic în sine, după cum s-a constatat în cadrul unui studiu de interacțiune farmacodinamică, la utilizatorii sănătoși. Administrarea de doze multiple de perampanel 12 mg/zi a dus la accentuarea acceselor de furie, confuzie și depresie, conform evaluării făcute utilizând scala în 5 puncte de evaluare a profilului dispoziției (vezi pct. 5.1). Aceste efecte pot fi observate și în cazul utilizării Fycompa în asociere cu alte medicamente cu efect de deprimare asupra sistemului nervos central.

## Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani și copii cu vârste între 4 și 11 ani, nu au fost observate diferențe notabile comparativ cu populația de adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile cu potențial fertil și contracepția la bărbați și la femei

Nu se recomandă administrarea Fycompa la femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive, decât dacă este absolut necesar. Fycompa poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale care conțin progesteron. Prin urmare, se recomandă o formă de contracepție nonhormonală suplimentară (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### Sarcina

Există date limitate (observarea a mai puțin de 300 sarcini duse la final) privind utilizarea perampanelului la femeile gravide. Studiile la animale nu au indicat existența nici unui efect teratogen la șobolan sau la iepure, dar a fost observată embriotoxicitate la șobolan, la doze toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Fycompa nu este recomandat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Studiile efectuate la femeile de șobolan care alăptau au indicat eliminarea perampanelului și/sau a metabolizilor săi în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă perampanelul este eliminat în lapte la om. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu iniția tratamentul cu Fycompa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

## Fertilitatea

În cadrul studiilor de fertilitate efectuate la șobolan, au fost observate perioade de estru prelungite și neregulate în cazul dozelor mari (30 mg/kg) la femele; totuși, aceste modificări nu au afectat fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului. Nu au existat efecte asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3). Efectul perampanelului asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Fycompa are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Perampanelul poate cauza amețeli și somnolență, influențând astfel capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule, să nu opereze utilaje complexe și să nu desfășoare alte activități potențial periculoase decât după ce se știe dacă perampanelul le afectează capacitatea de a efectua aceste activități (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În totalul studiilor controlate și necontrolate la pacienți cu crize convulsive parțiale, 1639 de pacienți au utilizat perampanel, dintre care 1147 au fost tratați de-a lungul unei perioade de 6 luni, iar 703 au fost de-a lungul unei perioade de mai mult de 12 luni.

În cadrul studiilor controlate și necontrolate la pacienții cu crize tonico-clonice primar generalizate, s-a administrat perampanel unui număr de 114 pacienți, din care 68 au fost tratați timp de 6 luni, iar 36 timp de mai mult de 12 luni.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului:

În studiile clinice controlate de fază 3 privind crizele convulsive parțiale, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) și 13,7% (35/255) la pacienții randomizați pentru a li se administra perampanel la dozele recomandate de 4 mg, 8 mg și, respectiv, 12 mg/zi, și de 1,4% (6/442) la pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. Reacțiile adverse cele mai frecvente ( $\geq 1\%$  în grupul la care s-a administrat perampanel și mai mult decât în grupul la care s-a administrat placebo) care au dus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

În cadrul studiului clinic de fază 3, controlat, privind crizele tonico-clonice primar generalizate, rata de întrerupere ca urmare a unei reacții adverse a fost de 4,9% (4/81) la pacienții randomizați să li se administreze perampanel 8 mg și de 1,2% (1/82) la pacienții randomizați să li se administreze placebo. Reacția adversă care a dus cel mai frecvent la întrerupere ( $\geq 2\%$  în grupul cu perampanel și mai mare comparativ cu placebo) au fost amețeli.

#### Utilizarea după punerea pe piață

În asociere cu tratamentul cu perampanel au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând reacția la medicament cu eozinofilie și simptomele sistemice (RMESS) (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei întregii baze de date referitoare la siguranță, obținută în studiile clinice cu Fycompa, sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție. Pentru clasificarea reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scădere a apetitului alimentar Creștere a apetitului alimentar		
<b>Tulburări psihice</b>		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie	Ideație suicidală Tentativă de suicid Halucinații <u>Tulburare psihotică</u>	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate		
<b>Tulburări oculare</b>		Diplopie Vedere încetșată		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Greață		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES)* Sindromul Stevens-Johnson (SSJ)*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dureri de spate		
<b>Tulburări generale</b>		Tulburări de mers Fatigabilitate		
<b>Investigații diagnostice</b>		Creștere ponderală		
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		Căderi accidentale		

\* Vezi pct. 4.4

#### Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 196 adolescenți expuși la perampanel în studii clinice în regim dublu-orb, pentru crize convulsive parțiale și crize tonico-clonice primar generalizate, profilul de siguranță general la adolescenți a fost similar cu cel

observat la adulți, cu excepția agresivității, care a fost observată mai frecvent la adolescenți decât la adulți.

Pe baza informațiilor dintr-o bază de date de studii clinice conținând 180 de pacienți pediatrici expuși la perampanel în cadrul unui studiu multicentric deschis, profilul de siguranță general al copiilor a fost similar celui stabilit pentru adolescenți și adulți, cu excepția somnolenței, iritabilității, agresiunii și agitației, care au fost observate mai frecvent în studiul pediatric, comparativ cu studiul adolescenților și al adulților.

Datele disponibile de la pacienții copii nu au sugerat niciun efect semnificativ clinic al perampanelului asupra parametrilor de creștere și dezvoltare, inclusiv asupra greutatei corporale, înălțimii, funcției tiroidiene, nivelului factorului de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), cogniției (conform programului de evaluare neuropsihologică Aldenkamp-Baker [ABNAS]), comportamentului (conform listei de verificare a comportamentului copilului [CBCL]) și dexterității (conform evaluării pe baza testului Lafayette cu planșa cu fante și piese de potrivit [LGPT]). Efectele pe termen lung însă [mai mare de 1 an] asupra capacității de învățare, inteligenței, creșterii, funcției endocrine și pubertății la copii rămân necunoscute.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

După punerea pe piață au existat cazuri de supradozaj intenționat și accidental la copii și adolescenți cu perampanel în doze de până la 36 mg și la adulți în doze de până la 300 mg. Reacțiile adverse observate au inclus alterarea stării mentale, agitație, comportament agresiv, comă și scădere anivelului de conștiență. Pacienții s-au recuperat fără sechele.

Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului.

Este indicat tratamentul de susținere general care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele cauzate de perampanel pot fi prelungite. Dată fiind valoarea mică a clearance-ului renal, utilitatea metodelor speciale cum sunt diureza forțată, dializa sau hemoperfuzia este puțin probabilă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX22

#### Mecanism de acțiune

Perampanelul este un antagonist selectiv, necompetitiv, al receptorului ionotrop pentru acid  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionic (AMPA) de glutamat din neuronii post-sinaptici, primul din clasa sa. Glutamatul este principalul neurotransmițător al excitației în sistemul nervos central, fiind implicat într-o serie de tulburări neurologice cauzate de supraexcitarea neuronală. Se consideră că activarea receptorilor AMPA de către glutamat este responsabilă pentru cea mai rapidă transmisie sinaptică excitatorie la nivel cerebral. În cadrul studiilor *in vitro*, perampanelul nu intră în competiție cu AMPA pentru legarea de receptorul AMPA, însă legarea perampanelului a fost dislocuită de antagoniști necompetitivi pentru receptorul AMPA, ceea ce indică faptul că perampanelul este un antagonist necompetitiv al receptorului AMPA. *In vitro*, perampanelul a inhibat creșterea indusă de

AMPA (dar nu și de NMDA) a calciului intracelular. *In vitro*, perampanelul a prelungit semnificativ latența pentru crize convulsive pe un model de crize convulsive induse prin AMPA.

Mecanismul exact prin care perampanelul exercită efectele sale antiepileptice la om nu este pe deplin cunoscut.

### Efecte farmacodinamice

A fost efectuată o analiză de eficacitate farmacocinetică-farmacodinamică pe baza unor date cumulate provenite din 3 studii de eficacitate, referitoare la crizele convulsive parțiale. În plus, a fost efectuată o analiză farmacocinetică-farmacodinamică (eficacitate) în cadrul unui studiu de eficacitate privind crizele tonico-clonice primar generalizate. În cadrul ambelor analize, expunerea la perampanel se corelează cu scăderea frecvenței de apariție a crizelor convulsive.

#### *Performanța psihomotorie*

Dozele unice și multiple de 8 mg și 12 mg au afectat performanța psihomotorie la voluntarii sănătoși, într-o manieră dependentă de doză. Efectele perampanelului asupra desfășurării activităților complexe cum este conducerea vehiculelor au fost aditive sau supra-aditive cu efectele negative ale alcoolului etilic. Rezultatele testelor pentru performanța psihomotorie au revenit la valorile inițiale în decurs de 2 săptămâni după întreruperea administrării perampanelului.

#### *Funcția cognitivă*

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoși pentru evaluarea efectelor perampanelului asupra atenției și memoriei, folosind o baterie standard de evaluări, nu au fost constatate efecte ale perampanelului în urma administrării de doze unice și multiple de perampanel de până la 12 mg/zi.

În cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți adolescenți, nu au fost observate modificări semnificative ale funcției cognitive pentru perampanel comparativ cu placebo, prin măsurătoarea conform Scorului global al cogniției în sistemul Cognitive Drug Research (CDR). În cadrul fazei de extensie în regim deschis, nu au fost observate modificări semnificative ale scorului global în sistemul CDR după 52 săptămâni de tratament cu perampanel (vezi pct. 5.1 Copii și adolescenți).

În cadrul unui studiu deschis necontrolat derulat în rândul pacienților pediatrici, nu au fost observate modificări importante clinic asupra funcției cognitive în raport cu datele inițiale, conform măsurătorilor ABNAS, ulterior terapiei adjuvante cu perampanel (vezi pct. 5.1 Copii și adolescenți).

#### *Atenția și dispoziția*

Nivelurile de atenție (excitație) au scăzut într-o manieră dependentă de doză la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat perampanel între 4 și 12 mg/zi. Dispoziția a cunoscut deteriorări numai în urma administrării dozei de 12 mg/zi; modificările de dispoziție au fost minore și au reflectat, în general, o scădere generală a gradului de alertă. Administrarea de doze multiple de perampanel 12 mg/zi a crescut, de asemenea, efectele alcoolului asupra vigilenței și atenției, și a dus la creșterea intensității acceselor de furie, confuziei și depresiei, conform evaluării făcute utilizând scala în 5 puncte de evaluare a profilului dispoziției.

#### *Electrofiziologia cardiacă*

Perampanelul nu a prelungit intervalul QTc în cazul administrării în doze zilnice de până la 12 mg/zi și nu a avut efect dependent de doză și important din punct de vedere clinic asupra duratei intervalului QRS.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Crize convulsive parțiale*

Eficacitatea perampanelului în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu tratament adjuvant cu durată de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au avut crize convulsive parțiale, cu sau fără

generalizare secundară, și nu au fost controlați în mod adecvat sub tratament cu unul până la trei AE administrate concomitent. În cursul unei perioade inițiale de 6 săptămâni, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut mai mult de cinci crize convulsive, fără ca vreuna din perioadele dintre crizele convulsive să depășească 25 zile. În aceste trei studii, pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 21,06 ani. Între 85,3% și 89,1% dintre pacienți au utilizat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de perampanel 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de perampanel 2, 4 și 8 mg/zi cu placebo. În toate cele trei studii, după perioada inițială de 6 săptămâni, destinată stabilirii frecvenței crizelor convulsive înainte de randomizare, pacienții au fost randomizați și doza a fost crescută până la cea alocată prin randomizare. În cursul fazei de creștere a dozei, în toate cele trei studii, inițierea tratamentului s-a făcut cu doza de 2 mg/zi, care ulterior a fost crescută în trepte săptămânale de câte 2 mg/zi până la doza țintă. Pacienții care au înregistrat reacții adverse intolerabile au avut posibilitatea de a rămâne la aceeași doză sau de a li se scădea doza până la cea tolerată anterior. În toate cele trei studii, faza de creștere a dozelor a fost urmată de o fază de întreținere care a durat 13 săptămâni, în cursul căreia pacienților li s-a administrat o doză stabilă de perampanel.

Ratele cumulate de pacienți cu răspuns de 50% la tratament au fost placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% și 12 mg 35%. A fost observat un efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra frecvenței crizelor convulsive pe o perioadă de 28 zile (diferență între momentul inițial și faza de tratament) dat de tratamentul cu perampanel la doze de 4 mg/zi (studiul 306), 8 mg/zi (studiile 304, 305 și 306) și 12 mg/zi (studiile 304 și 305), comparativ cu placebo. Ratele de răspuns de 50% în grupurile tratate cu 4 mg, 8 mg și 12 mg au fost, respectiv, de 23,0%, 31,5% și 30,0% pentru combinația cu medicamente anti-epileptice care au efect inductor enzimatic și de 33,3%, 46,5% și 50,0% atunci când perampanelul a fost administrat concomitent cu medicamente antiepileptice care nu au efect inductor enzimatic. Aceste studii au arătat că tratamentul cu perampanel o dată pe zi administrat în doze cuprinse între 4 mg și 12 mg a fost semnificativ mai eficient decât placebo, ca tratament adjunctiv la acest grup de pacienți.

Datele provenite din studii placebo controlate au demonstrat faptul că se observă o îmbunătățire în ceea ce privește controlul crizelor convulsive prin administrarea perampanel 4 mg o dată pe zi, acest beneficiu fiind crescut dacă doza este crescută la 8 mg/zi. În populația generală nu a fost observat niciun beneficiu din punct de vedere al eficienței la doze de 12 mg comparativ cu doza de 8 mg. Un beneficiu al dozei de 12 mg a fost observat la unii pacienți care tolerau doza de 8 mg, atunci când răspunsul clinic la această doză era insuficient. O scădere semnificativă clinic a frecvenței crizelor convulsive, comparativ cu placebo, a fost obținută încă din cea de-a doua săptămână de administrare, când pacienții au atins doza zilnică de 4 mg.

Între 1,7 și 5,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel în cadrul studiilor clinice au început să nu mai prezinte crize convulsive în timpul perioadei de întreținere cu durata de 3 luni, comparativ cu 0% - 1.0% dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

#### *Extensia studiului în regim deschis*

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate la pacienți cu crize convulsive parțiale au fost înrolați în extensia de studiu desfășurată în regim deschis (n=1186). Pacienților din studiul randomizat li s-a administrat tratamentul cu perampanel pe durata a 16 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere pe termen lung ( $\geq 1$  an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

#### *Crize tonico-clonice primar generalizate*

Indicația perampanelului a fost stabilită în tratament adjuvant la pacienții cu vârsta de 12 ani și mai mult cu epilepsie idiopatică generalizată, care manifestă crize tonico-clonice primar generalizate, în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (Studiul 332). Pacienții eligibili, care utilizau o doză stabilă de 1 până la 3 MAE și au manifestat cel puțin 3 crize tonico-clonice primar generalizate în timpul perioadei inițiale cu durata de 8 săptămâni, au fost randomizați fie la perampanel, fie la placebo. Populația a inclus 164 de pacienți (perampanel N=82, placebo N=82). Pacienților li s-a titrat doza pe parcursul a patru săptămâni, până la o doză țintă de 8 mg pe zi



sau cea mai mare doză tolerată, și au fost tratați timp de încă 13 săptămâni cu o ultimă valoare a dozei atinsă la sfârșitul perioadei de titrare. Perioada de tratament totală a fost de 17 săptămâni. Medicamentul de studiu a fost administrat o dată pe zi.

Rata pacienților cu crize tonico-clonice primar generalizate cu răspuns de 50% la tratament în perioada de întreținere a fost semnificativ mai mare în grupul cu perampanel (58,0%) decât în grupul cu placebo. (35,8%),  $p=0,0059$ . Rata pacienților cu răspuns de 50% la tratament a fost de 22,2% în asociere cu medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor și de 69,4% atunci când perampanel a fost administrat în asociere cu medicamente antiepileptice non-inductoare ale enzimelor. Numărul de pacienți din grupul cu perampanel care utilizau medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor a fost mic ( $n = 9$ ). Modificarea procentuală mediană în ceea ce privește frecvența crizelor tonico-clonice primar generalizate pe parcursul a 28 de zile din timpul perioadelor de titrare și întreținere (combinat), în raport cu perioada anterioară randomizării, a fost mai mare pentru perampanel (-76,5%) decât pentru placebo (-38,4%),  $p<0,0001$ . În timpul perioadei de întreținere cu durata de 3 luni, 30,9% (25/81) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel în cadrul studiilor clinice au început să nu mai prezinte crize tonico-clonice primar generalizate, comparativ cu 12,3% (10/81) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

#### *Alte subtipuri de crize generalizate idiopatice*

Eficacitatea și siguranța perampanelului la pacienții cu crize mioclonice nu au fost stabilite. Datele disponibile sunt insuficiente pentru stabilirea oricăror concluzii.

Eficacitatea perampanelului în tratamentul crizelor de absență nu a fost demonstrată.

În studiul 332 la pacienții cu crize tonico-clonice primar generalizate care aveau și crize mioclonice concomitente, dispariția crizelor a fost atinsă la 16,7% (4/24) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel comparativ cu 13,0% (3/23) dintre cei cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cu crize de absență concomitente, dispariția crizelor a fost atinsă la 22,2% (6/27) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel comparativ cu 12,1% (4/33) dintre cei cărora li s-a administrat placebo. Dispariția tuturor tipurilor de criză a fost atinsă la 23,5% (19/81) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel comparativ cu 4,9% (4/81) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

#### *Extensia studiului în regim deschis*

Dintre cei 140 de pacienți care au finalizat Studiul 332, 114 pacienți (81,4%) au intrat în faza de extensie. Pacienții din studiul randomizat au fost trecuți la perampanel pe parcursul unei perioade de 6 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere pe termen lung ( $\geq 1$  an). În cadrul fazei de extensie, 73,7% (84/114) dintre pacienți au avut o doză modală zilnică de perampanel mai mare de 4 până la 8 mg/zi și 16,7% (19/114) au avut o doză modală zilnică mai mare de 8 până la 12 mg/zi. O scădere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor tonico-clonice primar generalizate a fost observată la 65,9% (29/44) dintre pacienți după 1 an de tratament în timpul fazei de extensie (în raport cu frecvența inițială a crizelor, înaintea administrării de perampanel). Aceste date au fost consecvente cu cele referitoare la modificarea procentuală în ceea ce privește frecvența crizelor și au indicat faptul că o rată de răspuns de 50% pentru crizele tonico-clonice primar generalizate a fost, în general, stabilă în timp, începând cu aproximativ săptămâna 26 și până la sfârșitul anului 2. S-au obținut rezultate similare și la evaluarea în timp a tuturor crizelor și absenței comparativ cu crizele mioclonice.

#### *Conversia la monoterapie*

În cadrul unui studiu retrospectiv privind practica clinică, 51 pacienți cu epilepsie cărora li s-a administrat perampanel ca tratament adjuvant au efectuat conversia la monoterapia cu perampanel. Majoritatea acestor pacienți aveau antecedente de crize convulsive parțiale. Dintre aceștia, 14 pacienți (27%) au revenit la tratamentul adjuvant în lunile următoare. 34 pacienți au fost urmăriți pe o perioadă de cel puțin 6 luni și, dintre aceștia, 24 pacienți (71%) au menținut monoterapia cu perampanel timp de cel puțin 6 luni. 10 pacienți au fost urmăriți pe o perioadă de cel puțin 18 luni și, dintre aceștia, 3 pacienți (30%) au menținut monoterapia cu perampanel timp de cel puțin 18 luni.

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Fycompa la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în epilepsia

rezistentă la tratament (sindroame epileptice legate de localizare și legate de vârstă) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la adolescenți și copii).

Cele trei studii pivot de fază 3, dublu-orb, placebo controlate, au inclus 143 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani. Rezultatele obținute la acești adolescenți au fost similare cu cele observate la grupul de pacienți adulți.

Studiul 332 a inclus 22 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani. Rezultatele obținute de la acești adolescenți au fost similare cu cele observate la populația adultă.

Un studiu cu durata de 19 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu fază de extensie în regim deschis (Studiul 235) a fost efectuat pentru evaluarea efectelor pe termen scurt avute asupra cogniției de Fycompa (intervalul țintă al dozelor: 8-12 mg o dată pe zi) ca tratament adjuvant la 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) pacienți adolescenți, cu vârste cuprinse între 12 și sub 18 ani, cu crize convulsive parțiale inadecvat controlate. Funcția cognitivă a fost evaluată prin Scorul-t global al cogniției în sistemul Cognitive Drug Research (CDR), care este un scor compozit derivat din 5 domenii de testare: Putere de atenție, Continuitatea atenției, Calitatea memoriei secundare episodice, Calitatea memoriei de lucru și Viteza memoriei. Modificarea medie (AS) de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului în regim dublu-orb (19 săptămâni) a Scorului-t global al cogniției în sistemul CDR a fost de 1,1 (7,14) în grupul cu placebo și (minus) -1,0 (8,86) în grupul cu perampanel, cu diferența între grupurile de tratament conform mediei celor mai mici pătrate (Î 95%) = (minus) -2,2 (-5,2, 0,8). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament ( $p = 0,145$ ). Scorurile-t globale ale cogniției în sistemul CDR pentru placebo și perampanel au fost de 41,2 (10,7) și respectiv 40,8 (13,0) la momentul inițial. Pentru pacienții cărora li s-a administrat perampanel în cadrul fazei de extensie în regim deschis ( $n = 112$ ), modificarea medie (AS) de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului în regim deschis (52 săptămâni) a Scorului-t global al cogniției în sistemul CDR a fost de (minus) -1,0 (9,91). Aceasta nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,96$ ). După 52 săptămâni de tratament cu perampanel ( $n = 114$ ) nu s-a observat niciun efect asupra creșterii osoase. Nu au fost observate efecte asupra greutateii, înălțimii și dezvoltării sexuale la continuarea până la 104 săptămâni de tratament ( $n = 114$ ).

Pentru evaluarea relației dintre expunere și eficacitate a perampanelului administrat ca terapie adjuvantă, a fost derulat un studiu deschis necontrolat (studiul 311) incluzând 180 de pacienți pediatrici (cu vârste între 4 și 11 ani) cu manifestări de crize convulsive parțiale controlate neadecvat sau crize tonico-clonice primare generalizate. Dozele pacienților au fost titrate pe durata a 11 săptămâni până la o doză țintă de 8 mg/zi sau până la doza maximă tolerată (nedepășind 12 mg/zi) pentru pacienții cărora nu le era administrată concomitent medicație antiepileptică (carbamazepină, oxcarbazepină, eslicarbazepină și fenitoină) inductoare de CYP3A și până la 12 mg/zi sau până la doza maximă tolerată (nedepășind 16 mg/zi) pentru pacienții cărora le era administrat concomitent un medicament antiepileptic inductor de CYP3A. Doza de perampanel atinsă la finalul titrării a fost menținută timp de 12 săptămâni (pe o durată totală de expunere de 23 de săptămâni) la finalizarea studiului de bază. Pacienții care au intrat în faza de prelungire au fost tratați încă 29 de săptămâni, pe o durată totală de expunere de 52 de săptămâni.

La pacienții cu crize convulsive parțiale ( $n = 148$  pacienți), rata medie de modificare a frecvenței crizelor convulsive per 28 de zile, rata de pacienți cu răspuns de 50% sau peste și rata pacienților fără episoade de criză ulterior tratamentului de 23 de săptămâni cu perampanel au fost 40,1%, 46,6% ( $n = 69/148$ ) și, respectiv, 11,5% ( $n = 17/148$ ), din totalul pacienților cu crize parțiale. Efectele tratamentului asupra reducerii mediei a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052:  $n = 108$  pacienți, -69,4%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 62,0%,  $n = 67/108$ ) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 13,0%,  $n = 14/108$ ) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel.

Într-un subset de pacienți cu manifestări de crize parțiale cu crize secundar generalizate ( $n = 54$  pacienți), valorile corespondente au fost 58,7%, 64,8% ( $n = 35/54$ ) și, respectiv, 18,5% ( $n = 10/54$ ) pentru pacienții cu crize tonico-clonice secundar generalizate. Efectele tratamentului asupra reducerii mediei a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052:

n = 41 pacienți, -73,8%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 80,5%, n = 33/41) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 24,4%, n = 10/41) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel.

La pacienții cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate (n = 22 pacienți, cu 19 pacienți în vârstă de 7<12 ani și 3 pacienți în vârstă de 4<7 ani), rata medie de modificare a frecvenței crizelor convulsive per 28 de zile, rata de pacienți cu răspuns de 50% sau peste și rata pacienților fără episoade de criză au fost -69,2%, 63,6% (n = 14/22) și, respectiv, 54,5% (n = 12/22). Efectele tratamentului asupra reducerii medii a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052: n = 13 pacienți, -100,0%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 61,5%, n = 8/13) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 38,5%, n = 5/13) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel. Aceste rezultate trebuie luate în considerare cu precauție, deoarece numărul pacienților este foarte mic.

Rezultate similare au fost obținute la un subset de pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate de epilepsie generalizată idiopatică (EGI) (n = 19 pacienți, cu 17 pacienți în vârstă de 7<12 ani și 2 pacienți în vârstă de 4<7 ani; valorile corespondente au fost -56,5%, 63,2% (n = 12/19) și, respectiv, 52,6% (n = 10/19). Efectele tratamentului asupra reducerii medii a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052: n = 11 pacienți, -100,0%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 54,5%, n = 6/11) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 36,4%, n = 4/11) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel. Aceste rezultate trebuie luate în considerare cu precauție, deoarece numărul pacienților este foarte mic.

Îmbunătățirile stării generale, măsurate prin scorurile impresiei clinice globale privind schimbarea (CGIC), ulterior administrării tratamentului cu perampanel timp de 23 și 52 de săptămâni au fost raportate drept prezente în foarte mare măsură sau în mare măsură la 42,6% (n = 52/122) și, respectiv, 53,8% (n = 56/104) din pacienții cu manifestări de crize parțiale; la 43,8% (n = 21/48) și, respectiv, 61,5% (n = 24/39) din subsetul de pacienți cu manifestări de crize parțiale cu crize secundar generalizate; la 34,8% (n = 8/23) și, respectiv, 47,1% (n = 8/17) din pacienții cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate; și la 35,3% (n = 6/17) și, respectiv, 58,3% (n = 7/12) din subsetul de pacienți cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate de epilepsie generalizată idiopatică (EGI).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al perampanelului a fost studiat la subiecți adulți sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 ani), adulți, adolescenți și copii cu crize convulsive parțiale și crize tonico-clonice primar generalizate, adulți cu boala Parkinson, adulți cu neuropatie diabetică, adulți cu scleroză multiplă și pacienți cu insuficiență hepatică.

### Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Administrarea concomitentă a comprimatelor de perampanel cu alimente bogate în grăsimi nu a avut nici un impact asupra expunerii plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) sau expunerii totale ( $ASC_{0-inf}$ ) a perampanelului. Valoarea  $t_{max}$  a fost întârziată cu aproximativ 1 oră comparativ cu cea înregistrată în condiții de repaus alimentar.

### Distribuție

Datele provenite din studiile *in vitro* indică faptul că perampanelul se leagă pe proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 95%.

Studiile *in vitro* indică faptul că perampanelul nu este un substrat sau un inhibitor semnificativ al polipeptidelor transportatoare de anioni organici (OATP) 1B1 și 1B3, transportatorilor de anioni organici (OAT) 1, 2, 3 și 4, transportatorilor de cationi organici (OCT) 1, 2 și 3, precum și

transportatorilor de eflux glicoproteina P și proteina de rezistență la tratamentul împotriva neoplasmului mamar (BCRP).

### Metabolizare

Perampanelul este metabolizat în mod extensiv prin oxidare primară și glucuronidare secvențială. Metabolizarea perampanelului este mediată în primul rând de izoenzima CYP3A, conform rezultatelor studiilor clinice la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat perampanel radiomarcant, susținute de studiile *in vitro* care au utilizat sisteme enzimatiche recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani.

În urma administrării de perampanel marcat radioactiv, în plasmă au fost observate numai cantități foarte mici de metaboliți ai perampanelului.

### Eliminare

În urma administrării unei doze de perampanel marcat radioactiv la 8 subiecți adulți sau vârstnici sănătoși, aproximativ 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în materiile fecale. În urină și materiile fecale, materialul radioactiv recuperat a fost compus în principal dintr-un amestec de metaboliți oxidativi și conjugați. Conform unei analize populaționale de farmacocinetică pe date cumulate provenite din 19 studii de fază 1, valoarea medie a  $t_{1/2}$  pentru perampanel a fost de 105 ore. În cazul administrării împreună cu carbamazepina, un puternic inductor al izoenzimei CYP3A, valoarea medie a  $t_{1/2}$  a fost de 25 ore.

### Linearitate/non-linearitate

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazate pe datele cumulate a douăzeci de studii de fază 1 derulate în rândul subiecților sănătoși cărora li s-a administrat perampanel în doze între 0,2 și 36 mg, ca doză unică sau doze multiple, ale unui studiu de fază 2 și a cinci studii de fază 3 derulate în rândul pacienților cu manifestări de crize parțiale cărora li s-a administrat perampanel în doze între 2 și 16 mg/zi și ale două studii de fază 3 derulate în rândul pacienților cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate cărora li s-a administrat perampanel în doze între 2 și 14 mg/zi, a fost constatată existența unei relații liniare între doză și concentrațiile plasmatice de perampanel.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiența hepatică*

Profilul farmacocinetic al perampanelului în urma administrării unei doze unice de 1 mg a fost evaluat la 12 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa Child-Pugh A, respectiv B), comparativ cu 12 subiecți sănătoși, cu date demografice similare. Clearance-ul mediu aparent al perampanelului nelegat la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară a fost de 188 ml/min față de 338 ml/min la pacienții echivalenți din grupul de control, iar la pacienții cu insuficiență hepatică moderată a fost de 120 ml/min față de 392 ml/min la subiecții echivalenți din grupul de control. Valoarea  $t_{1/2}$  a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (306 ore față de 125 ore) și la cei cu insuficiență hepatică moderată (295 ore față de 139 ore), comparativ cu pacienții sănătoși echivalenți.

#### *Insuficiență renală*

Profilul farmacocinetic al perampanelului nu a fost evaluat în mod metodic la pacienții cu insuficiență renală. Perampanelul este eliminat aproape în exclusivitate prin metabolizare urmată de excrețarea rapidă a metaboliților; în plasmă sunt observate numai cantități foarte mici de metaboliți ai perampanelului. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care aveau valori ale clearance-ului creatininei cuprinse între 39 și 160 ml/min și cărora li s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice placebo controlate, clearance-ul perampanelului nu a fost influențat de clearance-ul creatininei. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale a pacienților cu crize tonico-clonice primar generalizate cărora li s-a

administrat perampanel până la 8 mg/zi într-un studiu clinic placebo controlat, clearance-ul perampanelului nu a fost influențat de clearance-ul creatininei la intrarea în studiu.

#### *Sexul*

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au utilizat perampanel în doze de până la 12 mg/zi și la pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate care au utilizat perampanel în doze de până la 8 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 18% mai mic la femei (0,54 l/h) decât la bărbați (0,66 l/h).

#### *Vârșnici (cu vârsta de 65 ani și peste)*

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale (interval de vârstă 12 – 74 de ani) și la pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate (interval de vârstă 12 – 58 de ani), cărora li s-a administrat perampanel în doze de până la 8 sau 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 4.2).

#### *Copii și adolescenți*

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazate pe datele cumulate observate la copii cu vârste între 4 și 11 ani, la pacienți adolescenți în vârstă de  $\geq 12$  ani și la adulți, clearance-ul perampanelului a crescut odată cu creșterea greutății corporale. Prin urmare, la copiii cu vârste între 4 și 11 ani și o greutate corporală de  $< 30$  kg este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

#### Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

##### *Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase*

##### *Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor*

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30  $\mu\text{mol/l}$ ) a avut un ușor efect inhibitor asupra izoenzimelor CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimactice hepatice majore CYP și UGT.

##### *Inducția enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor*

Comparativ cu substanțele active de control (incluzând fenobarbitalul, rifampicina), s-a constatat că perampanelul a avut o acțiune inductorie slabă asupra izoenzimelor CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) și CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), din rândul sistemelor enzimactice hepatice majore CYP și UGT, în culturile de hepatocite umane.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

În cadrul studiilor de fertilitate efectuate la șobolan, au fost observate perioade de estru prelungite și neregulate în cazul dozelor maxime tolerate (30 mg/kg) la femele, dar aceste modificări nu au afectat fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului. Nu au existat efecte asupra fertilității masculine.

Excreția în laptele matern a fost măsurată la șobolan la 10 zile post-partum. Valorile au atins maximum după o oră și au fost de 3,65 ori mai mari decât concentrația plasmatică.

În cadrul unui studiu de toxicitate asupra dezvoltării pre- și postnatale la șobolan, au fost observate condiții anormale de naștere și alăptare în cazul dozelor toxice pentru mamă, iar numărul de nou născuți morți a crescut. Dezvoltarea în plan comportamental și reproductiv a puilor nu a fost afectată, dar unii parametri ai dezvoltării fizice au cunoscut o anumită întârziere, lucru care se datorează probabil efectelor asupra SNC din cauza proprietăților farmacologice ale perampanelului. Trecerea barierei fetoplacentare a fost relativ scăzut; 0,09% sau mai puțin din doza administrată a fost detectată în corpul fătului.

Datele non-clinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a dus la semne clinice ale SNC din cauza proprietăților farmacologice și la scăderea greutateii corporale, constatată la sfârșitul studiului. Nu au existat modificări direct atribuibile perampanelului în ceea ce privește patologia clinică sau histopatologia.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Fycompa 2 mg, 4 mg comprimate filmate

##### Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Stearat de magneziu (E470b)

#### Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg comprimate filmate

##### Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Microceluloză cristalină

Stearat de magneziu (E470b)

#### Fycompa 2 mg comprimate filmate

##### Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

#### Fycompa 4 mg comprimate filmate

##### Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

#### Fycompa 6 mg comprimate filmate

##### Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

### Fycompa 8 mg comprimate filmate

#### Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

### Fycompa 10 mg comprimate filmate

#### Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

FD&C Blue #2 indigo carmin – lac de aluminiu (E132)

### Fycompa 12 mg comprimate filmate

#### Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

FD&C Blue #2 indigo carmin – lac de aluminiu (E132)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere de aluminiu/PVC

### Fycompa 2 mg comprimate filmate

Pachet de 7, numai pentru prima săptămână de administrare, 28 și 98.

### Fycompa 4 mg comprimate filmate

Pachete de 7, 28, 84 și 98

### Fycompa 6 mg comprimate filmate

Pachete de 7, 28, 84 și 98

### Fycompa 8 mg comprimate filmate

Pachete de 7, 28, 84 și 98

Fycompa 10 mg comprimate filmate

Pachete de 7, 28, 84 și 98

Fycompa 12 mg comprimate filmate

Pachete de 7, 28, 84 și 98

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/776/001-023

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 iulie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 aprilie 2017

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 0,5 mg/ml suspensie orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de suspensie orală conține perampanel 0,5 mg.

Fiecare flacon de 340 ml conține perampanel 170 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare mililitru de suspensie orală conține sorbitol (E420) 175 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie de culoare albă până la aproape albă

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Fycompa (perampanel) este indicat pentru tratamentul adjuvant al

- crizelor convulsive parțiale (CP), cu sau fără generalizare secundară la pacienții în vârstă de cel puțin 4 ani.
- crizelor tonico-clonice primar generalizate (TCPG) la pacienții în vârstă de cel puțin 7 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (EGI).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Fycompa trebuie dozat conform răspunsului individual al pacientului, pentru a optimiza raportul dintre eficacitate și tolerabilitate.

Perampanel suspensie trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, la culcare.

Poate fi administrat cu sau fără alimente, dar de preferință, întotdeauna în aceleași condiții. Trecerea de la formula de comprimate la cea de suspensie trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 5.2).

Medicul trebuie să prescrie forma și concentrația cele mai adecvate în funcție de greutate și de doză.

#### *Crize convulsive parțiale*

Administrarea perampanel în doze cuprinse între 4 mg/zi și 12 mg/zi s-a dovedit a fi un tratament eficient pentru crizele convulsive parțiale.

În tabelul de mai jos sunt recapitulate dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii în vârstă de cel puțin 4 ani.

Detalii suplimentare sunt furnizate în continuarea tabelului.

	Adulți/adolescenți (cel puțin 12 ani)	Copii (4-11 ani); în greutate de:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Doză inițială recomandată	2 mg/zi (4 ml/zi)	2 mg/zi (4 ml/zi)	1 mg/zi (2 ml/zi)	1 mg/zi (2 ml/zi)
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (2 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (2 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză de întreținere recomandată	4-8 mg/zi (24 ml/zi)	4-8 mg/zi (24 ml/zi)	4-6 mg/zi (16 ml/zi)	2-4 mg/zi (12 ml/zi)
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (2 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	0,5 mg/zi (1 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză maximă recomandată	12 mg/zi (24 ml/zi)	12 mg/zi (24 ml/zi)	8 mg/zi (16 ml/zi)	6 mg/zi (12 ml/zi)

#### *Adulți, adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani*

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 2 mg/zi (4 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (4 ml) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi (8 ml/zi) și 8 mg/zi (16 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg pe zi (16 ml/zi), doza poate fi crescută în trepte de câte 2 mg/zi (4 ml/zi), până la o doză de 12 mg/zi (24 ml/zi). La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

#### *Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutate ≥ 30 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie început cu o doză de 2 mg/zi (4 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (4 ml/zi) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi (8 ml/zi) și 8 mg/zi (16 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg/zi (16 ml/zi), doza poate fi crescută în trepte de câte 2 mg/zi (4 ml/zi), până la o doză de 12 mg/zi (24 ml/zi). Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care nu scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea trebuie făcută la intervale mai mari de 2 săptămâni. Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea nu trebuie făcută la intervale mai mari de 1 săptămână.

#### *Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutate 20 kg și < 30 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie început cu o doză de 1 mg/zi (2 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (2 ml/zi) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi (8 ml/zi) și 6 mg/zi (12 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 6 mg/zi (12 ml/zi), doza poate fi crescută în trepte de câte 1 mg/zi (2 ml/zi), până la o doză de 8 mg/zi (16 ml/zi). Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care nu scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea trebuie făcută la intervale mai mari de 2 săptămâni. Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea nu trebuie făcută la intervale mai mari de 1 săptămână.

### Copiii (cu vârste între 4 și 11 ani) în greutate de < 20 kg

Tratamentul cu Fycompa trebuie început cu o doză de 1 mg/zi (2 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (2 ml/zi) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 2 mg/zi (4 ml/zi) și 4 mg/zi (8 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 4 mg/zi (8 ml/zi), doza poate fi crescută în trepte de câte 0,5 mg/zi (1 ml/zi), până la o doză de 6 mg/zi (12 ml/zi). Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care nu scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea trebuie făcută la intervale mai mari de 2 săptămâni. Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea nu trebuie făcută la intervale mai mari de 1 săptămână.

### Crize tonico-clonice primar generalizate

Administrarea perampanel într-o doză de 8 mg/zi s-a dovedit a fi eficientă pentru crizele tonico-clonice primar generalizate.

În tabelul de mai jos sunt recapitulate dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii în vârstă de cel puțin 7 ani.

Detalii suplimentare sunt furnizate în continuarea tabelului.

	Adulți/adolescenți (cel puțin 12 ani)	Copii (7-11 ani); în greutate de:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Doză inițială recomandată	2 mg/zi (4 ml/zi)	2 mg/zi (4 ml/zi)	1 mg/zi (2 ml/zi)	1 mg/zi (2 ml/zi)
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (2 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (2 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză de întreținere recomandată	Până la 8 mg/zi (până la 16 ml/zi)	4-8 mg/zi (8-16 ml/zi)	4-6 mg/zi (8-12 ml/zi)	2-4 mg/zi (4-8 ml/zi)
Titrare (incrementală)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	2 mg/zi (4 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	1 mg/zi (2 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)	0,5 mg/zi (1 ml/zi) (la intervale de cel mult șapte zile)
Doză maximă recomandată	12 mg/zi (24 ml/zi)	12 mg/zi (24 ml/zi)	8 mg/zi (16 ml/zi)	6 mg/zi (12 ml/zi)

### Adulți, adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani

Tratamentul cu Fycompa trebuie inițiat cu o doză de 2 mg/zi (4 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (4 ml) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere de maxim 8 mg/zi (16 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg pe zi (16 ml/zi), doza poate fi crescută până la o doză de 12 mg/zi (24 ml/zi), care poate fi eficientă la unii pacienți (vezi pct. 4.4). La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care nu scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 2 săptămâni. La pacienții la care se administrează concomitent medicamente care scad timpul de înjumătățire al perampanelului (vezi pct. 4.5), creșterea treptată a dozei trebuie să se facă cu o frecvență de minim 1 săptămână.

### Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutate ≥ 30 kg

Tratamentul cu Fycompa trebuie început cu o doză de 2 mg/zi (4 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 2 mg (4 ml) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi (8 ml/zi) și 8 mg/zi (16 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic

individual și de tolerabilitatea la doza de 8 mg/zi (16 ml/zi), doza poate fi crescută în trepte de câte 2 mg/zi (4 ml/zi), până la o doză de 12 mg/zi (24 ml/zi). Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care nu scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea trebuie făcută la intervale mai mari de 2 săptămâni. Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea nu trebuie făcută la intervale mai mari de 1 săptămână.

#### *Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutate 20 kg și < 30 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie început cu o doză de 1 mg/zi (2 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (2 ml) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 4 mg/zi (8 ml/zi) și 6 mg/zi (12 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 6 ml/zi, doza poate fi crescută în trepte de câte 1 mg/zi (2 ml/zi), până la o doză de 8 mg/zi (16 ml/zi). Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care nu scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea trebuie făcută la intervale mai mari de 2 săptămâni. Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea nu trebuie făcută la intervale mai mari de 1 săptămână.

#### *Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutate < 20 kg*

Tratamentul cu Fycompa trebuie început cu o doză de 1 mg/zi (2 ml/zi). Doza poate fi crescută pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității, în trepte de câte 1 mg (2 ml) (săptămânal sau o dată la două săptămâni, conform considerentelor privind timpul de înjumătățire descrise mai jos), până la o doză de întreținere cuprinsă între 2 mg/zi (4 ml/zi) și 4 mg/zi (8 ml/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitatea la doza de 4 mg/zi (8 ml/zi), doza poate fi crescută în trepte de câte 0,5 mg/zi (1 ml/zi), până la o doză de 6 mg/zi (12 ml/zi). Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care nu scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea trebuie făcută la intervale mai mari de 2 săptămâni. Pentru pacienții care iau concomitent medicamente care scurtează durata de înjumătățire a perampanelului (vezi pct. 4.5), titrarea nu trebuie făcută la intervale mai mari de 1 săptămână.

#### *Oprirea tratamentului*

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound. Totuși, din cauza timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmatice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

#### *Doze omise*

Dacă este omisă o doză: întrucât perampanelul are un timp de înjumătățire crescut, pacientul va aștepta și își va administra următoarea doză la momentul planificat.

Dacă a fost omisă mai mult de o doză, pentru o perioadă de mai puțin de 5 ori timpul de înjumătățire (3 săptămâni pentru pacienții care nu utilizează medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care utilizează AE care induc metabolizarea perampanelului (vezi pct. 4.5)), trebuie luată în considerare reinițierea tratamentului de la ultima valoare a dozei.

Dacă pacientul a întrerupt administrarea perampanelului pentru o perioadă de mai mult de 5 ori timpul de înjumătățire, se recomandă aplicarea indicațiilor pentru inițierea tratamentului, descrise mai sus.

#### *Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)*

Studiile clinice efectuate cu Fycompa în tratamentul epilepsiei nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri. Analiza datelor legate de siguranță, obținute la 905 pacienți vârstnici tratați cu perampanel (în studii dublu-orb efectuate pentru indicații altele decât epilepsia) nu a relevat diferențe legate de vârstă în ceea ce privește profilul de siguranță. Luând în considerare acest aspect și lipsa diferenței legate de vârstă în ceea ce privește expunerea la perampanel, rezultatele

indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Perampanelul trebuie utilizat cu precauție la vârstnici, luând în considerare potențialul de interacțiune medicamentoasă la pacienții la care se administrează mai multe medicamente (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu este recomandată utilizarea la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă sau la pacienți care efectuează ședințe de hemodializă.

#### *Insuficiența hepatică*

Creșterea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată trebuie să se facă pe baza răspunsului clinic și a tolerabilității. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza inițială poate fi de 2 mg (4 ml). Creșterea dozei trebuie să se facă în trepte de câte 2 mg (4 ml), la intervale de cel puțin 2 săptămâni, pe baza tolerabilității și eficacității.

Doza de perampanel la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu trebuie să depășească 8 mg.

Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.

#### *Copii*

Siguranța și eficacitatea perampanelului nu au fost încă stabilite la copii cu vârsta sub 4 ani cu indicație pentru probabilitatea de succes sau la copii cu vârsta sub 7 ani cu indicație pentru crizele tonico-clonice primar generalizate.

#### Mod de administrare

Fycompa se administrează pe cale orală.

Preparare: Adaptorul pentru flacon (PIBA), furnizat în cutia medicamentului, trebuie montat ferm la gâtul flaconului înaintea administrării și va rămâne pe loc pe durata utilizării flaconului. Seringa pentru administrare orală trebuie introdusă în PIBA și doza este extrasă din flaconul răsturnat. Capacul trebuie repus la loc după fiecare utilizare. Capacul se fixează adecvat atunci când PIBA este poziționat.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Ideație suicidară

Au fost raportate ideație și comportament suicidar la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice, pentru diverse indicații. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate, placebo controlate în care s-au administrat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de ideație și comportament suicidar. Mecanismul apariției acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut din cauza perampanelului.

Prin urmare, pacienții (copii, adolescenți și adulți) trebuie monitorizați din punctul de vedere al ideației și comportamentului suicidar și trebuie avut în vedere tratamentul adecvat. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul apariției ideației și comportamentului suicidar.

#### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu tratamentul cu perampanel au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând reacția la medicament cu eozinofilie și simptomele sistemice (RMESS) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (cu frecvență necunoscută, vezi pct. 4.8).

La momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați despre semne și simptome și să fie monitorizați cu atenție pentru reacțiile cutanate.

Simptomele RMESS includ de obicei, deși nu exclusiv, febră, erupție cutanată asociată cu implicarea altor organe, limfadenopatie, anomalii ale testelor funcției hepatice și eozinofilie. Este important de remarcat că pot apărea manifestări timpurii ale hipersensibilității, cum ar fi febra sau limfadenopatia, chiar dacă erupția nu este evidentă.

Simptomele de SSJ includ de obicei, deși nu exclusiv, descuamarea pielii (necroză epidermică/vezicule) < 10%, piele eritematoasă (zone confluențe), leziuni dureroase atipice cu progresie rapidă, cu aspect de țintă și/sau macule purpurice răspândite pe o zonă largă sau eritem de mari dimensiuni (zone confluențe), leziuni buloase/erozive la nivelul a mai mult de 2 mucoase.

Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, tratamentul cu perampanel trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Dacă pacientul dezvoltă o reacție gravă, precum SSJ sau RMESS, ca urmare a administrării de perampanel, tratamentul cu perampanel nu mai trebuie reinițiat pentru pacientul respectiv.

#### Crizele de absență și mioclonice

Crizele de absență și mioclonice sunt două tipuri frecvente de crize generalizate întâlnite frecvent la pacienții cu EGI. Alte medicamente antiepileptice (AE) se știe că induc sau agravează aceste tipuri de crize. Pacienții cu crize mioclonice și crize de absență trebuie monitorizați pe durata administrării Fycompa.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Perampanelul poate cauza amețeli și somnolență, influențând astfel capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.7).

#### Contraceptive hormonale

În cazul administrării de doze de 12 mg/zi, Fycompa poate scădea eficacitatea contraceptivelor orale care conțin substanțe cu efectiv progestativ; în această situație, este recomandată folosirea unor măsuri contraceptive suplimentare, nonhormonale, în timpul utilizării Fycompa (vezi pct. 4.5).

#### Căderi accidentale

Se pare că există un risc crescut de căderi accidentale, în special la vârstnici; motivul care stă la baza acestui lucru nu este clar.

#### Agresivitate, tulburare psihotică

La pacienții cărora li se administrează tratament cu perampanel, s-a raportat comportament agresiv, ostil și anormal. La pacienții tratați cu perampanel în cadrul studiilor clinice, agresivitatea, furia, iritabilitatea și tulburarea psihotică au fost raportate mai frecvent în cazul dozelor mai ridicate. Majoritatea evenimentelor raportate au fost fie ușoare, fie moderate, iar pacienții au recuperat fie spontan, fie odată cu ajustarea dozei. Cu toate acestea, la unii pacienți (1% în cadrul studiilor clinice cu perampanel) au fost observate gânduri de a vătăma alte persoane, atacuri fizice sau comportament amenințător. Au fost raportate gânduri de omucidere la pacienți. Pacienții și aparținătorii trebuie sfătuiți să alerteze imediat un profesionist din domeniul sănătății dacă se remarcă modificări semnificative ale dispoziției sau ale tiparelor de comportament. Doza de perampanel trebuie scăzută dacă apar astfel de simptome și trebuie luată în considerare oprirea administrării dacă simptomele sunt severe (vezi pct. 4.2).

## Posibilitatea apariției abuzului de medicamente

Trebuie exercitată precauție la pacienții care au antecedente de abuz de medicamente, pacientul trebuind monitorizat pentru a detecta eventualele simptome legate de abuzul de perampanel.

## Administrarea concomitentă a medicamentelor antiepileptice inductoare ale izoenzimei CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienților li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale izoenzimelor CYP3A (carbamazepină, fenitoină, oxcarbazepină) comparativ cu ratele de răspuns înregistrate la pacienții cărora li s-au administrat concomitent medicamente antiepileptice care nu au efect de inducție enzimatică. Răspunsul pacientului trebuie monitorizat atunci când se face schimbarea tratamentului de la administrarea concomitentă de medicamente antiepileptice care nu au efect inductor enzimatic la cele care au un asemenea efect și viceversa. În funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitate, doza poate fi crescută sau scăzută în trepte de câte 2 mg (vezi pct. 4.2).

## Administrarea concomitentă a altor medicamente (altele decât antiepileptice) inductoare sau inhibitoare ale citocromului P450

Pacienții trebuie monitorizați atent din punct de vedere al tolerabilității și răspunsului clinic atunci când se administrează sau se întrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmatice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

## Hepatotoxicitate

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate (în special creșterea valorilor enzimelor hepatice) în urma administrării de perampanel în asociere cu alte medicamente antiepileptice. Dacă se observă creșterea valorilor enzimelor hepatice, trebuie luată în considerare monitorizarea funcției hepatice.

## Excipienți

### Intoleranță la fructoză

Fycompa conține sorbitol (E420), fiecare mililitru de Fycompa conține sorbitol 175 mg.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când Fycompa suspensie orală se combină cu alte medicamente antiepileptice care conțin sorbitol, întrucât un aport combinat de peste 1 gram de sorbitol poate afecta absorbția unor medicamente.

### Acid benzoic (E210) și benzoat de sodiu (E211)

Fycompa conține acid benzoic (E210) și benzoat de sodiu (E211), fiecare mililitru de Fycompa conține acid benzoic < 0,005 mg și benzoat de sodiu 1,1 mg.

Acidul benzoic și benzoații pot disloca bilirubina de pe albumină. Creșterea valorilor bilirubinemiei după dislocarea de la nivelul legăturii cu albumina poate accentua icterul neonatal, care poate evolua către formarea de depozite de bilirubină neconjugată la nivelul țesutului cerebral.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Fycompa nu este considerat un inductor sau inhibitor puternic al citocromului P450 sau al izoenzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

## Contraceptive hormonale

La femeile sănătoase cărora le s-a administrat doza de 12 mg (dar nu și dozele de 4 sau 8 mg/zi) timp de 21 zile, concomitent cu contraceptive orale, s-a constatat că Fycompa a scăzut expunerea la levonorgestrel (valorile medii ale  $C_{max}$  și ASC au scăzut cu câte 40%). Valorile ASC pentru etinilestradiol nu au fost afectate de Fycompa 12 mg, în timp ce valoarea  $C_{max}$  a scăzut cu 18%. Prin urmare, trebuie avută în vedere posibilitatea unei scăderi a eficacității contraceptivelor hormonale care conțin progesteron la femeile care utilizează Fycompa 12 mg/zi și se va utiliza o măsură contraceptivă suplimentară, eficientă (dispozitiv intrauterin (DIU), prezervativ) (vezi pct. 4.4).

## Interacțiuni între Fycompa și alte medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între Fycompa și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice. Efectul Fycompa (în doză zilnică unică de până la 12 mg) asupra farmacocineticii altor medicamente antiepileptice a fost evaluat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazate pe trei studii de fază 3 cumulate, derulate în rândul pacienților adolescenți și adulți cu manifestări de crize convulsive parțiale. În cadrul unei alte analize populaționale de farmacocinetică, bazate pe datele cumulate a douăzeci de studii de fază 1 derulate în rândul subiecților sănătoși cărora li s-a administrat Fycompa în doze de până la 36 mg și ale unui studiu de fază 2 și a șase studii de fază 3 derulate în rândul pacienților pediatriei, adolescenți și adulți cu manifestări de crize convulsive parțiale sau crize tonico-clonice primar generalizate cărora li s-a administrat Fycompa în doze zilnice unice de până la 16 mg, a fost evaluat efectul de clearance al perampanelului al medicației antiepileptice concomitente. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

<b>AE coadministrat</b>	<b>Influența AE asupra concentrației Fycompa</b>	<b>Influența Fycompa asupra concentrației AE</b>
Carbamazepină	Scădere de 3 ori	scădere <10%
Clobazam	Nicio influență	scădere <10%
Clonazepam	Nicio influență	Nicio influență
Lamotrigină	Nicio influență	scădere <10%
Levetiracetam	Nicio influență	Nicio influență
Oxcarbazepină	Scădere de 2 ori	creștere de 35% <sup>1)</sup>
Fenobarbital	Scădere cu 20%	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 2 ori	Nicio influență
Topiramat	scădere de 20%	Nicio influență
Acid valproic	Nicio influență	scădere <10%
Zonisamidă	Nicio influență	Nicio influență

1) Metabolitul activ monohidroxicarbazepină nu a fost evaluat.

Pe baza rezultatelor dintr-o analiză populațională de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale și la pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate, clearance-ul total al Fycompa a crescut prin co-administrarea carbamazepinei (de 3 ori) și fenitoinii sau oxcarbazepinei (de 2 ori), care sunt cunoscute ca inductori ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentului (vezi pct. 5.2). Acest efect trebuie să fie avut în vedere și gestionat în cazul inițierii sau opririi tratamentului cu aceste medicamente antiepileptice. Clonazepamul, levetiracetamul, fenobarbitalul, topiramatul, zonisamidul, clobazamul, lamotrigina și acidul valproic nu au afectat clearance-ul Fycompa în mod relevant clinic.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, Fycompa nu a afectat într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic clearance-ul clonazepamului, levetiracetamului, fenobarbitalului, fenitoinii, topiramatului, zonisamidei, carbamazepinei, clobazamului, lamotriginei și acidului valproic, la cea mai mare doză de perampanel evaluată (12 mg/zi).



S-a constatat că perampanelul scade clearance-ul oxcarbazepinei cu 26%. Oxcarbazepina este rapid metabolizată de către enzima reductază citosolică la metabolitul său activ, monohidroxicarbazepină. Efectele perampanelului asupra concentrațiilor de monohidroxicarbazepină nu sunt cunoscute.

Dozele de perampanel vor fi modificate în funcție de efectul clinic dorit, indiferent de administrarea altor AE.

#### Efectul perampanelului asupra substraturilor izoenzimelor CYP3A

La subiecții sănătoși, administrarea Fycompa (6 mg o dată pe zi, timp de 20 zile) a scăzut valoarea ASC pentru midazolam cu 13%. Nu poate fi exclusă o scădere mai mare a expunerii la midazolam (sau la alte substraturi sensibile ale izoenzimei CYP3A) din cauza dozelor mai mari de Fycompa.

#### Efectul inductorilor citocromului P450 asupra farmacocineticii perampanelului

Este de așteptat ca inductori puternici ai citocromului P450, cum sunt rifampicina și hypericum perforatum, să scadă concentrațiile perampanelului și posibilitatea apariției unor concentrații plasmatiche mai mari ale metabolizilor reactivi în prezența unor inductori potenți ai citocromului P450 nu poate fi exclusă. S-a constatat că felbamatul scade concentrațiile anumitor medicamente și poate scădea, de asemenea, concentrațiile perampanelului.

#### Efectul inhibitorilor citocromului P450 asupra farmacocineticii perampanelului

La subiecții sănătoși, ketoconazolul (400 mg o dată pe zi, timp de 10 zile), care acționează ca inhibitor al izoenzimei CYP3A4, a crescut ASC pentru perampanel cu 20% și a crescut timpul de înjumătățire al perampanelului cu 15% (67,8 ore față de 58,4 ore). Nu poate fi exclusă apariția unor efecte mai mari atunci când perampanelul este asociat cu un inhibitor al izoenzimei CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă.

#### *Levodopa.*

La subiecții sănătoși, Fycompa (4 mg o dată pe zi, timp de 19 zile) nu a avut niciun efect asupra  $C_{max}$  sau ASC pentru levodopa.

#### Alcoolul etilic

Efectele perampanelului asupra activităților care necesită atenție și vigilență, de exemplu conducerea vehiculelor, au fost aditive sau supra-aditive cu efectele alcoolului etilic în sine, după cum s-a constatat în cadrul unui studiu de interacțiune farmacodinamică, la utilizatorii sănătoși. Administrarea de doze multiple de perampanel 12 mg/zi a dus la accentuarea acceselor de furie, confuzie și depresie, conform evaluării făcute utilizând scala în 5 puncte de evaluare a profilului dispoziției (vezi pct. 5.1). Aceste efecte pot fi observate și în cazul utilizării Fycompa în asociere cu alte medicamente cu efect de deprimare asupra sistemului nervos central.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani și copii cu vârste între 4 și 11 ani, nu au fost observate diferențe notabile comparativ cu populația de adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile cu potențial fertil și contracepția la bărbați și la femei

Nu se recomandă administrarea Fycompa la femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive, decât dacă este absolut necesar. Fycompa poate reduce eficacitatea contraceptivelor

hormonale care conțin progesteron. Prin urmare, se recomandă o formă de contracepție nonhormonală suplimentară (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### Sarcina

Există date limitate (observarea a mai puțin de 300 sarcini duse la final) privind utilizarea perampanelului la femeile gravide. Studiile la animale nu au indicat existența nici unui efect teratogen la șobolan sau la iepure, dar a fost observată embriotoxicitate la șobolan, la doze toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Fycompa nu este recomandat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Studiile efectuate la femele de șobolan care alăptau au indicat eliminarea perampanelului și/sau a metaboliților săi în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă perampanelul este eliminat în lapte la om. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu iniția tratamentul cu Fycompa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

În cadrul studiilor de fertilitate efectuate la șobolan, au fost observate perioade de estru prelungite și neregulate în cazul dozelor mari (30 mg/kg) la femele; totuși, aceste modificări nu au afectat fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului. Nu au existat efecte asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3). Efectul perampanelului asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Fycompa are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Perampanelul poate cauza amețeli și somnolență, influențând astfel capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule, să nu opereze utilaje complexe și să nu desfășoare alte activități potențial periculoase decât după ce se știe dacă perampanelul le afectează capacitatea de a efectua aceste activități (vezi pct. 4.4 și 4.5).

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

În totalul studiilor controlate și necontrolate la pacienți cu crize convulsive parțiale, 1639 de pacienți au utilizat perampanel, dintre care 1147 au fost tratați de-a lungul unei perioade de 6 luni, iar 703 au fost de-a lungul unei perioade de mai mult de 12 luni.

În cadrul studiilor controlate și necontrolate la pacienții cu crize tonico-clonice primar generalizate, s-a administrat perampanel unui număr de 114 pacienți, din care 68 au fost tratați timp de 6 luni, iar 36 timp de mai mult de 12 luni.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului:

În studiile clinice controlate de fază 3 privind crizele convulsive parțiale, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) și 13,7% (35/255) la pacienții randomizați pentru a li se administra perampanel la dozele recomandate de 4 mg, 8 mg și, respectiv, 12 mg/zi, și de 1,4% (6/442) la pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. Reacțiile adverse cele mai frecvente ( $\geq 1\%$  în grupul la care s-a administrat perampanel și mai mult decât în grupul la care s-a administrat placebo) care au dus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

În cadrul studiului clinic de fază 3, controlat, privind crizele tonico-clonice primar generalizate, rata de întrerupere ca urmare a unei reacții adverse a fost de 4,9% (4/81) la pacienții randomizați să li se administreze perampanel 8 mg și de 1,2% (1/82) la pacienții randomizați să li se administreze placebo.

Reacția adversă care a dus cel mai frecvent la întrerupere ( $\geq 2\%$  în grupul cu perampanel și mai mare comparativ cu placebo) au fost amețeli.

#### Utilizarea după punerea pe piață

În asociere cu tratamentul cu perampanel au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând reacția la medicament cu eozinofilie și simptomele sistemice (RMES) (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei întregii baze de date referitoare la siguranță, obținută în studiile clinice cu Fycompa, sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție. Pentru clasificarea reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scădere a apetitului alimentar Creștere a apetitului alimentar		
<b>Tulburări psihice</b>		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie	Ideație suicidară Tentativă de suicid Halucinații Tulburare psihotică	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate		
<b>Tulburări oculare</b>		Diplopie Vedere încețoșată		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Greață		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES)* Sindromul Stevens-Johnson (SSJ)*

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate		
Tulburări generale		Tulburări de mers Fatigabilitate		
Investigații diagnostice		Creștere ponderală		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi accidentale		

\* Vezi pct. 4.4

#### Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 196 adolescenți expuși la perampanel în studii clinice în regim dublu-orb, pentru crize convulsive parțiale și crize tonico-clonice primar generalizate, profilul de siguranță general la adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, cu excepția agresivității, care a fost observată mai frecvent la adolescenți decât la adulți.

Pe baza informațiilor dintr-o bază de date de studii clinice conținând 180 de pacienți pediatrici expuși la perampanel în cadrul unui studiu multicentric deschis, profilul de siguranță general al copiilor a fost similar celui stabilit pentru adolescenți și adulți, cu excepția somnolenței, iritabilității, agresiunii și agitației, care au fost observate mai frecvent în studiul pediatric, comparativ cu studiul adolescenților și al adulților.

Datele disponibile de la pacienții copii nu au sugerat niciun efect semnificativ clinic al perampanelului asupra parametrilor de creștere și dezvoltare, inclusiv asupra greutatei corporale, înălțimii, funcției tiroidiene, nivelului factorului de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), cogniției (conform programului de evaluare neuropsihologică Aldenkamp-Baker [ABNAS]), comportamentului (conform listei de verificare a comportamentului copilului [CBCL]) și dexterității (conform evaluării pe baza testului Lafayette cu planșa cu fante și piese de potrivit [LGPT]). Efectele pe termen lung însă [mai mare de 1 an] asupra capacității de învățare, inteligenței, creșterii, funcției endocrine și pubertății la copii rămân necunoscute.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

După punerea pe piață au existat cazuri de supradozaj intenționat și accidental la copii și adolescenți cu perampanel în doze de până la 36 mg și la adulți în doze de până la 300 mg. Reacțiile adverse observate au inclus alterarea stării mentale, agitație, comportament agresiv, comă și scăderea nivelului de conștiență. Pacienții s-au recuperat fără sechele.

Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului.

Este indicat tratamentul de susținere general care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele

cauzate de perampanel pot fi prelungite. Dată fiind valoarea mică a clearance-ului renal, utilitatea metodelor speciale cum sunt diureza forțată, dializa sau hemoperfuzia este puțin probabilă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX22

#### Mecanism de acțiune

Perampanelul este un antagonist selectiv, necompetitiv, al receptorului ionotrop pentru acid  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionic (AMPA) de glutamat din neuronii post-sinaptici, primul din clasa sa. Glutamatul este principalul neurotransmițător al excitației în sistemul nervos central, fiind implicat într-o serie de tulburări neurologice cauzate de supraexcitarea neuronală. Se consideră că activarea receptorilor AMPA de către glutamat este responsabilă pentru cea mai rapidă transmisie sinaptică excitatorie la nivel cerebral. În cadrul studiilor *in vitro*, perampanelul nu intră în competiție cu AMPA pentru legarea de receptorul AMPA, însă legarea perampanelului a fost dislocuită de antagoniști necompetitivi pentru receptorul AMPA, ceea ce indică faptul că perampanelul este un antagonist necompetitiv al receptorului AMPA. *In vitro*, perampanelul a inhibat creșterea indusă de AMPA (dar nu și de NMDA) a calciului intracelular. *In vitro*, perampanelul a prelungit semnificativ latența pentru crize convulsive pe un model de crize convulsive induse prin AMPA.

Mecanismul exact prin care perampanelul exercită efectele sale antiepileptice la om nu este pe deplin cunoscut.

#### Efecte farmacodinamice

A fost efectuată o analiză de eficacitate farmacocinetică-farmacodinamică pe baza unor date cumulate provenite din 3 studii de eficacitate, referitoare la crizele convulsive parțiale. În plus, a fost efectuată o analiză farmacocinetică-farmacodinamică (eficacitate) în cadrul unui studiu de eficacitate privind crizele tonico-clonice primar generalizate. În cadrul ambelor analize, expunerea la perampanel se corelează cu scăderea frecvenței de apariție a crizelor convulsive.

#### *Performanța psihomotorie*

Dozele unice și multiple de 8 mg și 12 mg au afectat performanța psihomotorie la voluntarii sănătoși, într-o manieră dependentă de doză. Efectele perampanelului asupra desfășurării activităților complexe cum este conducerea vehiculelor au fost aditive sau supra-aditive cu efectele negative ale alcoolului etilic. Rezultatele testelor pentru performanța psihomotorie au revenit la valorile inițiale în decurs de 2 săptămâni după întreruperea administrării perampanelului.

#### *Funcția cognitivă*

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoși pentru evaluarea efectelor perampanelului asupra atenției și memoriei, folosind o baterie standard de evaluări, nu au fost constatate efecte ale perampanelului în urma administrării de doze unice și multiple de perampanel de până la 12 mg/zi.

În cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți adolescenți, nu au fost observate modificări semnificative ale funcției cognitive pentru perampanel comparativ cu placebo, prin măsurătoarea conform Scorului global al cogniției în sistemul Cognitive Drug Research (CDR). În cadrul fazei de extensie în regim deschis, nu au fost observate modificări semnificative ale scorului global în sistemul CDR după 52 săptămâni de tratament cu perampanel (vezi pct. 5.1 Copii și adolescenți).

În cadrul unui studiu deschis necontrolat derulat în rândul pacienților pediatrici, nu au fost observate modificări importante clinic asupra funcției cognitive în raport cu datele inițiale, conform măsurătorilor ABNAS, ulterior terapiei adjuvante cu perampanel (vezi pct. 5.1 Copii și adolescenți).

### *Atenția și dispoziția*

Nivelurile de atenție (excitație) au scăzut într-o manieră dependentă de doză la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat perampanel între 4 și 12 mg/zi. Dispoziția a cunoscut deteriorări numai în urma administrării dozei de 12 mg/zi; modificările de dispoziție au fost minore și au reflectat, în general, o scădere generală a gradului de alertă. Administrarea de doze multiple de perampanel 12 mg/zi a crescut, de asemenea, efectele alcoolului asupra vigilenței și atenției, și a dus la creșterea intensității acceselor de furie, confuziei și depresiei, conform evaluării făcute utilizând scala în 5 puncte de evaluare a profilului dispoziției.

### *Electrofiziologia cardiacă*

Perampanelul nu a prelungit intervalul QTc în cazul administrării în doze zilnice de până la 12 mg/zi și nu a avut efect dependent de doză și important din punct de vedere clinic asupra duratei intervalului QRS.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Crize convulsive parțiale*

Eficacitatea perampanelului în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu tratament adjuvant cu durata de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au avut crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, și nu au fost controlați în mod adecvat sub tratament cu unul până la trei AE administrate concomitent. În cursul unei perioade inițiale de 6 săptămâni, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut mai mult de cinci crize convulsive, fără ca vreuna din perioadele dintre crizele convulsive să depășească 25 zile. În aceste trei studii, pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 21,06 ani. Între 85,3% și 89,1% dintre pacienți au utilizat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de perampanel 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de perampanel 2, 4 și 8 mg/zi cu placebo. În toate cele trei studii, după perioada inițială de 6 săptămâni, destinată stabilirii frecvenței crizelor convulsive înainte de randomizare, pacienții au fost randomizați și doza a fost crescută până la cea alocată prin randomizare. În cursul fazei de creștere a dozei, în toate cele trei studii, inițierea tratamentului s-a făcut cu doza de 2 mg/zi, care ulterior a fost crescută în trepte săptămânale de câte 2 mg/zi până la doza țintă. Pacienții care au înregistrat reacții adverse intolerabile au avut posibilitatea de a rămâne la aceeași doză sau de a li se scădea doza până la cea tolerată anterior. În toate cele trei studii, faza de creștere a dozelor a fost urmată de o fază de întreținere care a durat 13 săptămâni, în cursul căreia pacienților li s-a administrat o doză stabilă de perampanel.

Ratele cumulate de pacienți cu răspuns de 50% la tratament au fost placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% și 12 mg 35%. A fost observat un efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra frecvenței crizelor convulsive pe o perioadă de 28 zile (diferență între momentul inițial și faza de tratament) dat de tratamentul cu perampanel la doze de 4 mg/zi (studiul 306), 8 mg/zi (studiile 304, 305 și 306) și 12 mg/zi (studiile 304 și 305), comparativ cu placebo. Ratele de răspuns de 50% în grupurile tratate cu 4 mg, 8 mg și 12 mg au fost, respectiv, de 23,0%, 31,5% și 30,0% pentru combinația cu medicamente anti-epileptice care au efect inductor enzimatic și de 33,3%, 46,5% și 50,0% atunci când perampanelul a fost administrat concomitent cu medicamente antiepileptice care nu au efect inductor enzimatic. Aceste studii au arătat că tratamentul cu perampanel o dată pe zi administrat în doze cuprinse între 4 mg și 12 mg a fost semnificativ mai eficient decât placebo, ca tratament adjunctiv la acest grup de pacienți.

Datele provenite din studii placebo controlate au demonstrat faptul că se observă o îmbunătățire în ceea ce privește controlul crizelor convulsive prin administrarea perampanel 4 mg o dată pe zi, acest beneficiu fiind crescut dacă doza este crescută la 8 mg/zi. În populația generală nu a fost observat niciun beneficiu din punct de vedere al eficienței la doze de 12 mg comparativ cu doza de 8 mg. Un beneficiu al dozei de 12 mg a fost observat la unii pacienți care tolerau doza de 8 mg, atunci când răspunsul clinic la această doză era insuficient. O scădere semnificativă clinic a frecvenței crizelor

convulsive, comparativ cu placebo, a fost obținută încă din cea de-a doua săptămână de administrare, când pacienții au atins doza zilnică de 4 mg.

Între 1,7 și 5,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel în cadrul studiilor clinice au început să nu mai prezinte crize convulsive în timpul perioadei de întreținere cu durata de 3 luni, comparativ cu 0% - 1.0% dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

#### *Extensia studiului în regim deschis*

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate la pacienți cu crize convulsive parțiale au fost înrolați în extensia de studiu desfășurată în regim deschis (n=1186). Pacienților din studiul randomizat li s-a administrat tratamentul cu perampanel pe durata a 16 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere pe termen lung ( $\geq 1$  an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

#### *Crize tonico-clonice primar generalizate*

Indicația perampanelului a fost stabilită în tratament adjuvant la pacienții cu vârsta de 12 ani și mai mult cu epilepsie idiopatică generalizată, care manifestă crize tonico-clonice primar generalizate, în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (Studiul 332). Pacienții eligibili, care utilizau o doză stabilă de 1 până la 3 MAE și au manifestat cel puțin 3 crize tonico-clonice primar generalizate în timpul perioadei inițiale cu durata de 8 săptămâni, au fost randomizați fie la perampanel, fie la placebo. Populația a inclus 164 de pacienți (perampanel N=82, placebo N=82). Pacienților li s-a titrat doza pe parcursul a patru săptămâni, până la o doză țintă de 8 mg pe zi sau cea mai mare doză tolerată, și au fost tratați timp de încă 13 săptămâni cu o ultimă valoare a dozei atinsă la sfârșitul perioadei de titrare. Perioada de tratament totală a fost de 17 săptămâni. Medicamentul de studiu a fost administrat o dată pe zi.

Rata pacienților cu crize tonico-clonice primar generalizate cu răspuns de 50% la tratament în perioada de întreținere a fost semnificativ mai mare în grupul cu perampanel (58,0%) decât în grupul cu placebo. (35,8%),  $p=0,0059$ . Rata pacienților cu răspuns de 50% la tratament a fost de 22,2% în asociere cu medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor și de 69,4% atunci când perampanel a fost administrat în asociere cu medicamente antiepileptice non-inductoare ale enzimelor. Numărul de pacienți din grupul cu perampanel care utilizau medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor a fost mic (n = 9). Modificarea procentuală mediană în ceea ce privește frecvența crizelor tonico-clonice primar generalizate pe parcursul a 28 de zile din timpul perioadelor de titrare și întreținere (combinat), în raport cu perioada anterioară randomizării, a fost mai mare pentru perampanel (-76,5%) decât pentru placebo (-38,4%),  $p<0,0001$ . În timpul perioadei de întreținere cu durata de 3 luni, 30,9% (25/81) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel în cadrul studiilor clinice au început să nu mai prezinte crize tonico-clonice primar generalizate, comparativ cu 12,3% (10/81) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

#### *Alte subtipuri de crize generalizate idiopatice*

Eficacitatea și siguranța perampanelului la pacienții cu crize mioclonice nu au fost stabilite. Datele disponibile sunt insuficiente pentru stabilirea oricăror concluzii.

Eficacitatea perampanelului în tratamentul crizelor de absență nu a fost demonstrată.

În studiul 332 la pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate care aveau și crize mioclonice concomitente, dispariția crizelor a fost atinsă la 16,7% (4/24) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel comparativ cu 13,0% (3/23) dintre cei cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cu crize de absență concomitente, dispariția crizelor a fost atinsă la 22,2% (6/27) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel comparativ cu 12,1% (4/33) dintre cei cărora li s-a administrat placebo. Dispariția tuturor tipurilor de criză a fost atinsă la 23,5% (19/81) dintre pacienții cărora li s-a administrat perampanel comparativ cu 4,9% (4/81) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

#### *Extensia studiului în regim deschis*

Dintre cei 140 de pacienți care au finalizat Studiul 332, 114 pacienți (81,4%) au intrat în faza de extensie. Pacienții din studiul randomizat au fost trecuți la perampanel pe parcursul unei perioade de 6 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere pe termen lung ( $\geq 1$  an). În cadrul fazei de extensie, 73,7% (84/114) dintre pacienți au avut o doză modală zilnică de perampanel mai mare de 4 până la 8 mg/zi și 16,7% (19/114) au avut o doză modală zilnică mai mare de 8 până la 12 mg/zi. O scădere de

cel puțin 50% a frecvenței crizelor tonico-clonice primar generalizate a fost observată la 65,9% (29/44) dintre pacienți după 1 an de tratament în timpul fazei de extensie (în raport cu frecvența inițială a crizelor, înaintea administrării de perampanel). Aceste date au fost consecvente cu cele referitoare la modificarea procentuală în ceea ce privește frecvența crizelor și au indicat faptul că o rată de răspuns de 50% pentru crizele tonico-clonice primar generalizate a fost, în general, stabilă în timp, începând cu aproximativ săptămâna 26 și până la sfârșitul anului 2. S-au obținut rezultate similare și la evaluarea în timp a tuturor crizelor și absenței comparativ cu crizele mioclonice.

#### *Conversia la monoterapie*

În cadrul unui studiu retrospectiv privind practica clinică, 51 pacienți cu epilepsie cărora li s-a administrat perampanel ca tratament adjuvant au efectuat conversia la monoterapia cu perampanel. Majoritatea acestor pacienți aveau antecedente de crize convulsive parțiale. Dintre aceștia, 14 pacienți (27%) au revenit la tratamentul adjuvant în lunile următoare. 34 pacienți au fost urmăriți pe o perioadă de cel puțin 6 luni și, dintre aceștia, 24 pacienți (71%) au menținut monoterapia cu perampanel timp de cel puțin 6 luni. 10 pacienți au fost urmăriți pe o perioadă de cel puțin 18 luni și, dintre aceștia, 3 pacienți (30%) au menținut monoterapia cu perampanel timp de cel puțin 18 luni.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Fycompa la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în epilepsia rezistentă la tratament (sindroame epileptice legate de localizare și legate de vârstă) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la adolescenți și copii).

Cele trei studii pivot de fază 3, dublu-orb, placebo controlate, au inclus 143 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani. Rezultatele obținute la acești adolescenți au fost similare cu cele observate la grupul de pacienți adulți.

Studiul 332 a inclus 22 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani. Rezultatele obținute de la acești adolescenți au fost similare cu cele observate la populația adultă.

Un studiu cu durată de 19 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu fază de extensie în regim deschis (Studiul 235) a fost efectuat pentru evaluarea efectelor pe termen scurt avute asupra cogniției de Fycompa (intervalul țintă al dozelor: 8-12 mg o dată pe zi) ca tratament adjuvant la 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) pacienți adolescenți, cu vârste cuprinse între 12 și sub 18 ani, cu crize convulsive parțiale inadecvat controlate. Funcția cognitivă a fost evaluată prin Scorul-t global al cogniției în sistemul Cognitive Drug Research (CDR), care este un scor compozit derivat din 5 domenii de testare: Putere de atenție, Continuitatea atenției, Calitatea memoriei secundare episodice, Calitatea memoriei de lucru și Viteza memoriei. Modificarea medie (AS) de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului în regim dublu-orb (19 săptămâni) a Scorului-t global al cogniției în sistemul CDR a fost de 1,1 (7,14) în grupul cu placebo și (minus) -1,0 (8,86) în grupul cu perampanel, cu diferența între grupurile de tratament conform mediei celor mai mici pătrate (ÎI 95%) = (minus) -2,2 (-5,2, 0,8). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament ( $p = 0,145$ ). Scorurile-t globale ale cogniției în sistemul CDR pentru placebo și perampanel au fost de 41,2 (10,7) și respectiv 40,8 (13,0) la momentul inițial. Pentru pacienții cărora li s-a administrat perampanel în cadrul fazei de extensie în regim deschis ( $n = 112$ ), modificarea medie (AS) de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului în regim deschis (52 săptămâni) a Scorului-t global al cogniției în sistemul CDR a fost de (minus) -1,0 (9,91). Aceasta nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,96$ ). După 52 săptămâni de tratament cu perampanel ( $n = 114$ ) nu s-a observat niciun efect asupra creșterii osoase. Nu au fost observate efecte asupra greutateii, înălțimii și dezvoltării sexuale la continuarea până la 104 săptămâni de tratament ( $n = 114$ ).

Pentru evaluarea relației dintre expunere și eficacitate a perampanelului administrat ca terapie adjuvantă, a fost derulat un studiu deschis necontrolat (studiul 311) incluzând 180 de pacienți pediatrici (cu vârste între 4 și 11 ani) cu manifestări de crize convulsive parțiale controlate neadecvat sau crize tonico-clonice primare generalizate. Dozele pacienților au fost titrate pe durata a 11 săptămâni până la o doză țintă de 8 mg/zi sau până la doza maximă tolerată (nedepășind 12 mg/zi)



pentru pacienții cărora nu le era administrată concomitent medicație antiepileptică (carbamazepină, oxcarbazepină, eslicarbazepină și fenitoină) inductoare de CYP3A și până la 12 mg/zi sau până la doza maximă tolerată (nedepășind 16 mg/zi) pentru pacienții cărora le era administrat concomitent un medicament antiepileptic inductor de CYP3A. Doza de perampanel atinsă la finalul titrării a fost menținută timp de 12 săptămâni (pe o durată totală de expunere de 23 de săptămâni) la finalizarea studiului de bază. Pacienții care au intrat în faza de prelungire au fost tratați încă 29 de săptămâni, pe o durată totală de expunere de 52 de săptămâni.

La pacienții cu crize convulsive parțiale (n = 148 pacienți), rata medie de modificare a frecvenței crizelor convulsive per 28 de zile, rata de pacienți cu răspuns de 50% sau peste și rata pacienților fără episoade de criză ulterior tratamentului de 23 de săptămâni cu perampanel au fost 40,1%, 46,6% (n = 69/148) și, respectiv, 11,5% (n = 17/148), din totalul pacienților cu crize parțiale. Efectele tratamentului asupra reducerii mediei a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052: n = 108 pacienți, -69,4%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 62,0%, n = 67/108) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 13,0%, n = 14/108) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel.

Într-un subset de pacienți cu manifestări de crize parțiale cu crize secundar generalizate (n = 54 pacienți), valorile corespondente au fost 58,7%, 64,8% (n = 35/54) și, respectiv, 18,5% (n = 10/54) pentru pacienții cu crize tonico-clonice secundar generalizate. Efectele tratamentului asupra reducerii mediei a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052: n = 41 pacienți, -73,8%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 80,5%, n = 33/41) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 24,4%, n = 10/41) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel.

La pacienții cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate (n = 22 pacienți, cu 19 pacienți în vârstă de 7<12 ani și 3 pacienți în vârstă de 4<7 ani), rata medie de modificare a frecvenței crizelor convulsive per 28 de zile, rata de pacienți cu răspuns de 50% sau peste și rata pacienților fără episoade de criză au fost -69,2%, 63,6% (n = 14/22) și, respectiv, 54,5% (n = 12/22). Efectele tratamentului asupra reducerii mediei a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052: n = 13 pacienți, -100,0%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 61,5%, n = 8/13) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 38,5%, n = 5/13) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel. Aceste rezultate trebuie luate în considerare cu precauție, deoarece numărul pacienților este foarte mic.

Rezultate similare au fost obținute la un subset de pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate de epilepsie generalizată idiopatică (EGI) (n = 19 pacienți, cu 17 pacienți în vârstă de 7<12 ani și 2 pacienți în vârstă de 4<7 ani; valorile corespondente au fost -56,5%, 63,2% (n = 12/19) și, respectiv, 52,6% (n = 10/19). Efectele tratamentului asupra reducerii mediei a frecvenței crizelor convulsive (săptămânile 4052: n = 11 pacienți, -100,0%), rata de pacienți cu răspuns de 50% (săptămânile 4052: 54,5%, n = 6/11) și rata pacienților fără episoade de criză (săptămânile 4052: 36,4%, n = 4/11) au fost menținute după 52 de săptămâni de tratament cu perampanel. Aceste rezultate trebuie luate în considerare cu precauție, deoarece numărul pacienților este foarte mic.

Îmbunătățirile stării generale, măsurate prin scorurile impresiei clinice globale privind schimbarea (CGIC), ulterior administrării tratamentului cu perampanel timp de 23 și 52 de săptămâni au fost raportate drept prezente în foarte mare măsură sau în mare măsură la 42,6% (n = 52/122) și, respectiv, 53,8% (n = 56/104) din pacienții cu manifestări de crize parțiale; la 43,8% (n = 21/48) și, respectiv, 61,5% (n = 24/39) din subsetul de pacienți cu manifestări de crize parțiale cu crize secundar generalizate; la 34,8% (n = 8/23) și, respectiv, 47,1% (n = 8/17) din pacienții cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate; și la 35,3% (n = 6/17) și, respectiv, 58,3% (n = 7/12) din subsetul de pacienți cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate de epilepsie generalizată idiopatică (EGI).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al perampanelului a fost studiat la subiecți adulți sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 ani), adulți, adolescenți și copii cu crize convulsive parțiale și crize tonico-clonice primar generalizate, adulți cu boala Parkinson, adulți cu neuropatie diabetică, adulți cu scleroză multiplă și pacienți cu insuficiență hepatică.

### Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic.

Perampanel suspensie orală este bioechivalent, mg la mg, cu perampanel comprimate în condiții de repaus alimentar. Atunci când o doză unică de 12 mg din ambele formule a fost administrată împreună cu alimente bogate în grăsimi, perampanel suspensie orală a atins o valoare  $ASC_{0-inf}$  echivalentă și o valoare  $C_{max}$  cu aproximativ 23% mai scăzută, precum și o întârziere de 2 ore a timpului până la expunerea maximă ( $t_{max}$ ) comparativ cu formula de comprimate. Cu toate acestea, analiza farmacocinetică populațională a indicat că în condiții simulate de expunere la starea stabilă, valorile  $C_{max}$  și  $ASC_{(0-24h)}$  ale perampanel suspensie orală au fost bioechivalente cu formula de comprimate atât în condiții de repaus alimentar, cât și de aport alimentar.

La administrarea cu alimente bogate în grăsimi, valorile  $C_{max}$  și  $ASC_{0-inf}$  ale unei doze unice de 12 mg perampanel suspensie orală au fost cu aproximativ 22% și, respectiv, 13% mai mici comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

### Distribuire

Datele provenite din studiile *in vitro* indică faptul că perampanelul se leagă pe proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 95%.

Studiile *in vitro* indică faptul că perampanelul nu este un substrat sau un inhibitor semnificativ al polipeptidelor transportatoare de anioni organici (OATP) 1B1 și 1B3, transportatorilor de anioni organici (OAT) 1, 2, 3 și 4, transportatorilor de cationi organici (OCT) 1, 2 și 3, precum și transportatorilor de eflux glicoproteina P și proteina de rezistență la tratamentul împotriva neoplasmului mamar (BCRP).

### Metabolizare

Perampanelul este metabolizat în mod extensiv prin oxidare primară și glucuronidare secvențială. Metabolizarea perampanelului este mediată în primul rând de izoenzima CYP3A, conform rezultatelor studiilor clinice la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat perampanel radiomarcant, susținute de studiile *in vitro* care au utilizat sisteme enzimatiche recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani.

În urma administrării de perampanel marcat radioactiv, în plasmă au fost observate numai cantități foarte mici de metaboliți ai perampanelului.

### Eliminare

În urma administrării unei doze de perampanel marcat radioactiv la 8 subiecți adulți sau vârstnici sănătoși, aproximativ 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în materiile fecale. În urină și materiile fecale, materialul radioactiv recuperat a fost compus în principal dintr-un amestec de metaboliți oxidativi și conjugați. Conform unei analize populaționale de farmacocinetică pe date cumulate provenite din 19 studii de fază 1, valoarea medie a  $t_{1/2}$  pentru perampanel a fost de 105 ore. În cazul administrării împreună cu carbamazepina, un puternic inductor al izoenzimei CYP3A, valoarea medie a  $t_{1/2}$  a fost de 25 ore.

## Linearitate/non-linearitate

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazate pe datele cumulate a douăzeci de studii de fază 1 derulate în rândul subiecților sănătoși cărora li s-a administrat perampanel în doze între 0,2 și 36 mg, ca doză unică sau doze multiple, ale unui studiu de fază 2 și a cinci studii de fază 3 derulate în rândul pacienților cu manifestări de crize parțiale cărora li s-a administrat perampanel în doze între 2 și 16 mg/zi și ale două studii de fază 3 derulate în rândul pacienților cu manifestări de crize tonico-clonice primar generalizate cărora li s-a administrat perampanel în doze între 2 și 14 mg/zi, a fost constatată existența unei relații liniare între doză și concentrațiile plasmatice de perampanel.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiența hepatică*

Profilul farmacocinetic al perampanelului în urma administrării unei doze unice de 1 mg a fost evaluat la 12 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa Child-Pugh A, respectiv B), comparativ cu 12 subiecți sănătoși, cu date demografice similare. Clearance-ul mediu aparent al perampanelului nelegat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară a fost de 188 ml/min față de 338 ml/min la pacienții echivalenți din grupul de control, iar la pacienții cu insuficiență hepatică moderată a fost de 120 ml/min față de 392 ml/min la pacienții echivalenți din grupul de control. Valoarea  $t_{1/2}$  a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (306 ore față de 125 ore) și la cei cu insuficiență hepatică moderată (295 ore față de 139 ore), comparativ cu pacienții sănătoși echivalenți.

### *Insuficiență renală*

Profilul farmacocinetic al perampanelului nu a fost evaluat în mod metodic la pacienții cu insuficiență renală. Perampanelul este eliminat aproape în exclusivitate prin metabolizare urmată de excrețarea rapidă a metabolizilor; în plasmă sunt observate numai cantități foarte mici de metabolizi ai perampanelului. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care aveau valori ale clearance-ului creatininei cuprinse între 39 și 160 ml/min și cărora li s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice placebo controlate, clearance-ul perampanelului nu a fost influențat de clearance-ul creatininei. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale a pacienților cu crize tonico-clonice primar generalizate cărora li s-a administrat perampanel până la 8 mg/zi într-un studiu clinic placebo controlat, clearance-ul perampanelului nu a fost influențat de clearance-ul creatininei la intrarea în studiu.

### *Sexul*

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au utilizat perampanel în doze de până la 12 mg/zi și la pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate care au utilizat perampanel în doze de până la 8 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 18% mai mic la femei (0,54 l/h) decât la bărbați (0,66 l/h).

### *Vârștnici (cu vârsta de 65 ani și peste)*

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale (interval de vârstă 12 – 74 de ani) și la pacienți cu crize tonico-clonice primar generalizate (interval de vârstă 12 – 58 de ani), cărora li s-a administrat perampanel în doze de până la 8 sau 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatată niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 4.2).

### *Copii și adolescenți*

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazate pe datele cumulate observate la copiii cu vârste între 4 și 11 ani, la pacienți adolescenți în vârstă de  $\geq 12$  ani și la adulți, clearance-ul perampanelului a crescut odată cu creșterea greutateii corporale. Prin urmare, la copiii cu vârste între 4 și 11 ani și o greutate corporală de  $< 30$  kg este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

## Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

### *Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase*

#### *Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor*

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30  $\mu\text{mol/l}$ ) a avut un ușor efect inhibitor asupra izoenzimelor CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimactice hepatice majore CYP și UGT.

#### *Inducția enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor*

Comparativ cu substanțele active de control (incluzând fenobarbitalul, rifampicina), s-a constatat că perampanelul a avut o acțiune inductorie slabă asupra izoenzimelor CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) și CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), din rândul sistemelor enzimactice hepatice majore CYP și UGT, în culturile de hepatocite umane.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

În cadrul studiilor de fertilitate efectuate la șobolan, au fost observate perioade de estru prelungite și neregulate în cazul dozelor maxime tolerate (30 mg/kg) la femele, dar aceste modificări nu au afectat fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului. Nu au existat efecte asupra fertilității masculine.

Excreția în laptele matern a fost măsurată la șobolan la 10 zile post-partum. Valorile au atins maximum după o oră și au fost de 3,65 ori mai mari decât concentrația plasmatică.

În cadrul unui studiu de toxicitate asupra dezvoltării pre- și postnatale la șobolan, au fost observate condiții anormale de naștere și alăptare în cazul dozelor toxice pentru mamă, iar numărul de nou născuți morți a crescut. Dezvoltarea în plan comportamental și reproductiv a puilor nu a fost afectată, dar unii parametri ai dezvoltării fizice au cunoscut o anumită întârziere, lucru care se datorează probabil efectelor asupra SNC din cauza proprietăților farmacologice ale perampanelului. Trecerea barierei fetoplacentare a fost relativ scăzută; 0,09% sau mai puțin din doza administrată a fost detectată în corpul fătului.

Datele non-clinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a dus la semne clinice ale SNC din cauza proprietăților farmacologice și la scăderea greutatei corporale, constatată la sfârșitul studiului. Nu au existat modificări direct atribuibile perampanelului în ceea ce privește patologia clinică sau histopatologia.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sorbitol (E420) lichid (cristalizant)

Celuloză microcristalină (E460)

Carmeloză sodică (E466)

Poloxamer 188

Emulsie de simeticonă 30%, conținând apă purificată, ulei de silicon, polisorbate 65, metilceluloză, gel de siliciu, stearat de macrogol, acid sorbic, acid benzoic (E210) și acid sulfuric

Acid citric anhidru (E330)

Benzoat de sodiu (E211)

Apă purificată

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

După prima deschidere: 90 zile.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din tereftalat de polietilenă (PET) cu dop din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii; fiecare flacon conține 340 ml suspensie în cutie de carton.

Fiecare cutie conține un flacon, două seringi gradate de 20 ml pentru administrare orală și un adaptator pentru flacon (PIBA) din PEJD. Seringile pentru administrare orală prezintă gradații de câte 0,5 ml.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/776/024

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 iulie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 aprilie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie cu 7, 28 și 98 comprimate

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 2 mg comprimate filmate  
Perampanel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține perampanel 2 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză: pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fycompa 2 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Pachet de blistere (blister de PVC/aluminiu)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 2 mg comprimate  
Perampanel

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eisai

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutii cu 7, 28, 84 și 98 comprimate

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 4 mg comprimate filmate  
Perampanel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține perampanel 4 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză: pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fycompa 4 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Pachet de blistere (blister de PVC/aluminiu)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 4 mg comprimate  
Perampanel

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eisai

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutii cu 7, 28, 84 și 98 comprimate

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 6 mg comprimate filmate  
Perampanel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține perampanel 6 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză: pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fycompa 6 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Pachet de blistere (blister de PVC/aluminiu)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 6 mg comprimate  
Perampanel

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eisai

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutii cu 7, 28, 84 și 98 comprimate

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 8 mg comprimate filmate  
Perampanel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține perampanel 8 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză: pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fycompa 8 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Pachet de blistere (blister de PVC/aluminiu)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 8 mg comprimate  
Perampanel

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eisai

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutii cu 7, 28, 84 și 98 comprimate

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 10 mg comprimate filmate  
Perampanel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține perampanel 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză: pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fycompa 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Pachet de blistere (blister de PVC/aluminiu)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 10 mg comprimate  
Perampanel

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eisai

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot.

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutii cu 7, 28, 84 și 98 comprimate

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 12 mg comprimate filmate  
Perampanel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține perampanel 12 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză: pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fycompa 12 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Pachet de blistere (blister de PVC/aluminiu)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 12 mg comprimate  
Perampanel

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eisai

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fycompa 0,5 mg/ml suspensie orală  
perampanel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare mililitru conține perampanel 0,5 mg.  
1 flacon (340 ml) conține perampanel 170 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420), acid benzoic (E210) și benzoat de sodiu (E211): pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie orală 340 ml.  
1 flacon  
2 seringi pentru administrare orală  
1 adaptor pentru flacon (PIBA)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Agitați timp de cel puțin 5 secunde înainte de utilizare.

Administrare orală

Data deschiderii:

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După prima deschidere: a se utiliza în termen de 90 zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/776/024

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fycompa 0,5 mg/ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg și 12 mg comprimate filmate Perampanel

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Fycompa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Fycompa
3. Cum să luați Fycompa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fycompa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Fycompa și pentru ce se utilizează

Fycompa conține o substanță denumită perampanel. Acesta aparține unui grup de medicamente numite antiepileptice. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul epilepsiei, o boală în care pacientul are convulsii (crize convulsive) repetate. Acesta a fost prescris de către medicul dumneavoastră pentru a scădea numărul de crize convulsive pe care le aveți.

Fycompa este utilizat în asociere cu alte medicamente antiepileptice pentru tratamentul anumitor forme de epilepsie:

La adulți, adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste) și copii (cu vârste între 4 și 11 ani)

- Este utilizat pentru tratamentul acceselor care afectează o parte a creierului dumneavoastră (numite crize convulsive parțiale).
- Aceste crize convulsive parțiale pot fi urmate sau nu de o criză convulsivă care vă va afecta în întregime creierul dumneavoastră (fenomen denumit generalizare secundară).

La adulți, adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste) și copii (cu vârste între 7 și 11 ani)

- Se utilizează, de asemenea, pentru tratamentul anumitor crize care afectează de la început întregul creier (denumite „crize generalizate”) și cauzează convulsii sau episoade de privire fixă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Fycompa

##### NU LUAȚI Fycompa:

- dacă ați dezvoltat vreodată o erupție cutanată severă sau exfolierea pielii, vezicule și/sau afte bucale după administrarea de perampanel.
- dacă sunteți alergic la perampanel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Dacă aveți probleme cu ficatul sau probleme moderate ori grave cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Fycompa.

Nu trebuie să luați Fycompa dacă aveți probleme grave cu ficatul sau probleme moderate ori grave cu rinichii.

Înainte de a lua acest medicament, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de alcoolism sau dependență de droguri.

Cazuri de creștere a valorilor enzimelor ficatului au fost raportate la unii pacienți care iau Fycompa în asociere cu alte medicamente antiepileptice.

- Fycompa vă poate face să vă simțiți amețit sau somnoros, în special la începutul tratamentului.
- Fycompa vă poate crește tendința de a suferi căderi accidentale, în special dacă sunteți o persoană în vârstă; acest lucru poate fi cauzat de boala dumneavoastră.
- Este posibil ca Fycompa să vă cauzeze un comportament agresiv, furios sau violent. De asemenea, vă poate cauza modificări neobișnuite sau extreme ale comportamentului sau dispoziției, gândire anormală și/sau pierderea simțului realității.

Dacă dumneavoastră sau familia și/sau prietenii dumneavoastră observați oricare dintre aceste reacții, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Un număr mic de persoane care au fost tratate cu antiepileptice au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți, în orice moment, asemenea gânduri, contactați imediat medicul dumneavoastră.

În asociere cu utilizarea de perampanel au fost raportate reacții adverse grave pe piele, incluzând reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ).

- În mod obișnuit, deși nu exclusiv, RMESS se manifestă cu simptome asemănătoare gripei și erupție trecătoare pe piele, cu temperatură ridicată a corpului, valori crescute ale enzimelor ficatului observate la testele de sânge și o creștere a unui tip de globule albe (eozinofilie) și ganglioni limfatici măriți.
- Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) poate apărea inițial sub formă de puncte roșii cu aspect de țintă sau pete circulare cu vezicule centrale la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, părților genitale și ochilor (ochi roșii și umflați). Aceste erupții grave pe piele sunt adesea precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pot progresa către descuamarea extinsă a pielii și complicații care pun viața în pericol sau pot fi letale.

Dacă vi se întâmplă oricare din cele enumerate mai sus după ce luați Fycompa (sau nu sunteți sigur) discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Copii și adolescenți**

Fycompa nu este recomandat la copiii și adolescenții cu vârste sub 4 ani. Siguranța și eficacitatea utilizării acestuia nu sunt încă cunoscute la copii cu vârste sub 4 ani cu manifestări de crize parțiale și la copii cu vârste sub 7 ani cu manifestări de crize generalizate.

### **Fycompa împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală și preparatele din plante medicinale. Dacă luați Fycompa împreună cu anumite alte medicamente, puteți avea reacții adverse sau poate fi afectat modul de acțiune a medicamentelor. Nu începeți și nu opriți tratamentul cu alte medicamente fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

- Alte medicamente antiepileptice, de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină și fenitoină, care sunt utilizate pentru a trata crizele convulsive, pot afecta Fycompa. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent aceste medicamente, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.
- De asemenea, felbamatul (un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei) poate să afecteze Fycompa. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent acest medicament, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.
- Midazolamul (un medicament utilizat pentru a opri crizele convulsive acute (bruște), prelungite, pentru sedare și pentru probleme cu somnul) poate fi afectat de Fycompa. Spuneți medicului



dumneavoastră dacă luați midazolam, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.

- Anumite alte medicamente cum sunt rifampicina (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene), hypericum perforatum (sunătoarea) (un medicament utilizat pentru tratarea anxietății ușoare) și ketoconazolul (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice) pot afecta Fycompa. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent aceste medicamente, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.
- Contraceptive hormonale (inclusiv contraceptive orale, implanturi, injecții și plasturi).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive hormonale. Fycompa poate face ca anumite contraceptive hormonale cum este levonorgestrelul să fie mai puțin eficiente. Pe durata cât luați Fycompa trebuie să folosiți alte metode contraceptive, sigure și eficiente (cum sunt prezervativul sau steriletul). Trebuie să continuați să le folosiți timp de o lună după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră în privința metodei contraceptive adecvate pentru dumneavoastră.

### **Fycompa împreună cu alcool etilic**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să consumați alcool etilic. Aveți grijă atunci când consumați alcool etilic combinat cu medicamentele antiepileptice, inclusiv Fycompa.

- Dacă beți alcool etilic în timp ce luați Fycompa, poate să vă scadă gradul de atenție și să vă fie afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.
- De asemenea, dacă beți alcool etilic în timp ce luați Fycompa puteți să suferiți o agravare a senzațiilor de furie, confuzie sau tristețe.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu opriți tratamentul înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

- Fycompa nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.
- Trebuie să folosiți o metodă de contracepție fiabilă pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce luați tratament cu Fycompa. Trebuie să continuați să o folosiți timp de o lună după încheierea tratamentului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive hormonale. Fycompa poate face ca anumite contraceptive hormonale cum este levonorgestrelul să fie mai puțin eficiente. Pe durata cât luați Fycompa trebuie să folosiți alte metode contraceptive, sigure și eficiente (cum sunt prezervativul sau steriletul). De asemenea, trebuie să continuați să le folosiți timp de o lună după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră în privința metodei contraceptive adecvate pentru dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă componentele Fycompa se elimină în laptele matern.

Atunci când alăptați, medicul dumneavoastră va evalua beneficiul tratamentului cu Fycompa prin comparație cu riscurile pentru copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă știți cum vă afectează Fycompa.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre efectele epilepsiei asupra conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor.

- Fycompa vă poate face să vă simțiți amețit sau somnoros, în special la începutul tratamentului. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți mașini sau utilaje.
- Dacă consumați alcool etilic în timp ce luați Fycompa aceste efecte se pot agrava.

### **Fycompa conține lactoză**

Fycompa conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, luați legătura cu medicul înainte de a începe să luați acest medicament.

## **3. Cum să luați Fycompa**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

## Cât de mult sa luați

Adulți și adolescenți (în vârstă de minimum 12 ani), pentru tratamentul crizelor parțiale și al crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 2 mg o dată pe zi, înainte de culcare.

- Medicul dumneavoastră o poate crește în trepte de câte 2 mg, până ajungeți la o doză de întreținere situată între 4 mg și 12 mg, în funcție de răspunsul dumneavoastră.
- Dacă aveți probleme ușoare sau moderate cu ficatul, doza dumneavoastră nu trebuie să fie mai mare de 8 mg pe zi, iar creșterile de doză trebuie să se facă la interval de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați o cantitate de Fycompa mai mare decât v-a recomandat medicul dumneavoastră. Găsirea dozei de Fycompa care este potrivită pentru dumneavoastră poate dura câteva săptămâni.

Tabelul de mai jos rezumă dozele recomandate pentru tratarea crizelor parțiale la copiii cu vârste între 4 și 11 ani și a crizelor generalizate la copiii cu vârste între 7 și 11 ani. Detalii suplimentare sunt furnizate în continuarea tabelului.

	Greutate copii:		
	Peste 30 kg	Între 20 kg și mai puțin de 30 kg	Sub 20 kg
Doză inițială recomandată	2 mg/zi	1 mg/zi	1 mg/zi
Doză de întreținere recomandată	4-8 mg/zi	4-6 mg/zi	2-4 mg/zi
Doză maximă recomandată	12 mg/zi	8 mg/zi	6 mg/zi

### Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) în greutate de 30 kg sau peste, pentru tratamentul crizelor parțiale:

Doza inițială uzuală este de 2 mg, în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dvs. poate mări această doză în incremente a câte 2 mg, până la o doză de întreținere între 4 mg și 8 mg – în funcție de răspunsul dumneavoastră. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 12 mg/zi.
- Dacă suferiți de probleme ale ficatului ușoare sau moderate, doza dumneavoastră zilnică nu trebuie să depășească 4 mg, iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dvs. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dvs. poate dura câteva săptămâni.

### Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 30 kg, pentru tratamentul crizelor parțiale:

Doza inițială uzuală este de 1 mg, în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dumneavoastră poate mări această doză în incremente a câte 1 mg, până la o doză de întreținere între 4 mg și 6 mg – în funcție de răspunsul dumneavoastră. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 8 mg/zi.
- Dacă suferiți de probleme hepatice ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg, iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dumneavoastră. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dumneavoastră poate dura câteva săptămâni.

### Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutatea sub 20 kg, pentru tratamentul crizelor parțiale:

Doza inițială uzuală este de 1 mg, în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dumneavoastră poate mări această doză în incremente a câte 1 mg, până la o doză de întreținere între 2 mg și 4 mg – în funcție de răspunsul dvs. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 6 mg/zi.

- Dacă suferiți de probleme ale ficatului ușoare sau moderate, doza dumneavoastră zilnică nu trebuie să depășească 4 mg, iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dumneavoastră. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dumneavoastră poate dura câteva săptămâni.

Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) în greutate de 30 kg sau peste, pentru tratamentul crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 2 mg, în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dumneavoastră poate mări această doză în incremente a câte 2 mg, până la o doză de întreținere între 4 mg și 8 mg – în funcție de răspunsul dumneavoastră. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 12 mg/zi.
- Dacă suferiți de probleme ale ficatului ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg, iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dumneavoastră. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dumneavoastră poate dura câteva săptămâni.

Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 30 kg, pentru tratamentul crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 1 mg, în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dumneavoastră poate mări această doză în incremente a câte 1 mg, până la o doză de întreținere între 4 mg și 6 mg – în funcție de răspunsul dumneavoastră. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 8 mg/zi.
- Dacă suferiți de probleme ale ficatului ușoare sau moderate, doza dumneavoastră zilnică nu trebuie să depășească 4 mg, iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dumneavoastră. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dumneavoastră poate dura câteva săptămâni.

Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutatea sub 20 kg, pentru tratamentul crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 1 mg, în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dumneavoastră poate mări această doză în incremente a câte 1 mg, până la o doză de întreținere între 2 mg și 4 mg – în funcție de răspunsul dumneavoastră. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 6 mg/zi.
- Dacă suferiți de probleme ale ficatului ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg, iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dumneavoastră. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dumneavoastră poate dura câteva săptămâni.

### **Cum să luați Fycompa**

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă. Puteți lua Fycompa cu sau fără alimente. Nu mestecați, nu zdrobiți și nu divizați comprimatul. Comprimatele nu pot fi divizate cu precizie întrucât nu au linie de divizare.

### **Dacă luați mai mult Fycompa decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Fycompa decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să resimțiți confuzie, agitație, comportament agresiv și scădere a nivelului de conștiință.

### **Dacă uitați să luați Fycompa**

- Dacă uitați să luați un comprimat, așteptați până când se face timpul pentru următoarea doză și continuați ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Dacă ați întrerupt mai puțin de 7 zile tratamentul cu Fycompa, continuați să luați un comprimat pe zi, după cum v-a spus inițial medicul dumneavoastră.
- Dacă ați întrerupt mai mult de 7 zile tratamentul cu Fycompa, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

### **Dacă încetați să luați Fycompa**

Luăți Fycompa atâta timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Nu vă opriți decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza în mod lent pentru a evita reapariția convulsiilor (crizelor convulsive) sau agravarea acestora. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Un număr mic de persoane care au fost tratate cu antiepileptice au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți, în orice moment, asemenea gânduri, contactați imediat medicul dumneavoastră.

**Foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 utilizator din 10):

- senzație de amețală
- senzație excesivă de somn (somnolență sau picoteală)

**Frecvente** (afectează mai mult de 1 utilizator din 100):

- creștere sau scădere a poftei de mâncare, creștere în greutate
- stare de agresivitate, furie, iritabilitate, anxietate sau confuzie
- dificultăți la mers sau alte probleme cu echilibrul (ataxie, tulburări de mers, tulburări de echilibru)
- vorbire lentă (disartrie)
- vedere încețoșată sau vedere dublă (diplopie)
- senzație de învârtire (vertij)
- stare de rău (greață)
- dureri de spate
- stare de oboseală accentuată (epuizare)
- căderi accidentale

**Mai puțin frecvente** (afectează mai mult de 1 utilizator din 1000):

- Gânduri de a vă face rău sau a vă pune capăt vieții (gânduri suicidare), încercarea de a vă pune capăt vieții (tentativă de suicid)
- halucinații (vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care nu sunt reale)
- gândire anormală și/sau pierderea simțului realității (tulburare psihotică)

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența acestor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile) sunt:

- Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub numele de RMES sau sindrom de hipersensibilitate la medicament: erupție pe piele extinsă, creșterea temperaturii corpului, creșterea valorilor enzimelor ficatului, valori anormale ale sângelui (eozinofilie), ganglioni limfatici măriți și implicarea altor organe.
- Sindromul Stevens-Johnson, SSJ. Această erupție gravă pe piele poate apărea ca macule roșii cu aspect de țintă sau pete circulare, adesea cu vezicule centrale la nivelul trunchiului, descumare a pielii, ulcerării la nivelul gurii, gâtului, nasului, părților genitale și ochilor și poate fi precedată de febră și simptome asemănătoare gripei.

Dacă dezvoltăți aceste simptome opriți utilizarea perampanel și contactați medicul sau solicitați imediat asistență medicală. Vezi și pct. 2.

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Fycompa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Fycompa

Substanța activă este perampanelul. Fiecare comprimat filmat conține perampanel 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg sau 12 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului (comprimate de 2 mg și 4 mg):

Lactoză monohidrat, hidroxipropilceluloză cu substituție redusă, povidonă, stearat de magneziu (E470b)

Nucleul comprimatului (comprimate de 6 mg, 8 mg, 10 mg și 12 mg)

Lactoză monohidrat, hidroxipropilceluloză cu substituție redusă, povidonă, celuloză microcristalină, stearat de magneziu (E470b)

Învelișul comprimatului (comprimate de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg și 12 mg)

Hipromeloză 2910, talc, Macrogol 8000, dioxid de titan (E171), coloranți\*

\*Coloranții sunt următorii:

Comprimat de 2 mg: Oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172)

Comprimat de 4 mg: Oxid roșu de fer (E172)

Comprimat de 6 mg: Oxid roșu de fer (E172)

Comprimat de 8 mg: Oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172)

Comprimat de 10 mg: Oxid galben de fer (E172), FD&C Blue #2 indigo carmin – lac de aluminiu (E132)

Comprimat de 12 mg: FD&C Blue #2 indigo carmin – lac de aluminiu (E132)

### Cum arată Fycompa și conținutul ambalajului

Toate concentrațiile de Fycompa sunt comprimate filmate rotunde, biconvexe.

2 mg: portocaliu, marcat cu „E275” pe o față și „2” pe cealaltă față

4 mg: roșu, marcat cu „E277” pe o față și „4” pe cealaltă față

6 mg: roz, marcat cu „E294” pe o față și „6” pe cealaltă față

8 mg: mov, marcat cu „E295” pe o față și „8” pe cealaltă față

10 mg: verde, marcat cu „E296” pe o față și „10” pe cealaltă față

12 mg: albastru, marcat cu „E297” pe o față și „12” pe cealaltă față

Fycompa este furnizat în pachete de:  
comprimat de 2 mg – pachet de 7, 28 și 98  
comprimat de 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg – pachete de 7, 28, 84 și 98

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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)

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Fycompa 0,5 mg/ml suspensie orală Perampanel

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Fycompa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Fycompa
3. Cum să utilizați Fycompa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fycompa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Fycompa și pentru ce se utilizează

Fycompa conține o substanță denumită perampanel. Acesta aparține unui grup de medicamente numite antiepileptice. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul epilepsiei, o boală în care pacientul are convulsii (crize convulsive) repetate. Acesta a fost prescris de către medicul dumneavoastră pentru a scădea numărul de crize convulsive pe care le aveți.

Fycompa este utilizat în asociere cu alte medicamente antiepileptice pentru tratamentul anumitor forme de epilepsie:

La adulți, adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste) și copii (cu vârste între 4 și 11 ani)

- Este utilizat pentru tratamentul acceselor care afectează o parte a creierului dumneavoastră (numite crize convulsive parțiale).
- Aceste crize convulsive parțiale pot fi urmate sau nu de o criză convulsivă care vă va afecta în întregime creierul dumneavoastră (fenomen denumit generalizare secundară).

La adulți, adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste) și copii (cu vârste între 7 și 11 ani)

- Se utilizează, de asemenea, pentru tratamentul anumitor crize care afectează de la început întregul creier (denumite „crize generalizate”) și cauzează convulsii sau episoade de privire fixă.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Fycompa

##### NU LUAȚI Fycompa:

- dacă ați dezvoltat vreodată o erupție cutanată severă sau exfolierea pielii, vezicule și/sau afte bucale după administrarea de perampanel.
- dacă sunteți alergic la perampanel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Dacă aveți probleme cu ficatul sau probleme moderate ori grave cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Fycompa.

Nu trebuie să luați Fycompa dacă aveți probleme grave cu ficatul sau probleme moderate ori grave cu rinichii.



Înainte de a lua acest medicament, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de alcoolism sau dependență de droguri.

Cazuri de creștere a valorilor enzimelor ficatului au fost raportate la unii pacienți care iau Fycompa în asociere cu alte medicamente antiepileptice.

- Fycompa vă poate face să vă simțiți amețit sau somnoros, în special la începutul tratamentului.
- Fycompa vă poate crește tendința de a suferi căderi accidentale, în special dacă sunteți o persoană în vârstă; acest lucru poate fi cauzat de boala dumneavoastră.
- Este posibil ca Fycompa să vă cauzeze un comportament agresiv, furios sau violent. De asemenea, vă poate cauza modificări neobișnuite sau extreme ale comportamentului sau dispoziției, gândire anormală și/sau pierderea simțului realității.

Dacă dumneavoastră sau familia și/sau prietenii dumneavoastră observați oricare dintre aceste reacții, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Un număr mic de persoane care au fost tratate cu antiepileptice au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți, în orice moment, asemenea gânduri, contactați imediat medicul dumneavoastră.

În asociere cu utilizarea de perampanel au fost raportate reacții adverse grave pe piele, incluzând reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ).

- În mod obișnuit, deși nu exclusiv, RMESS se manifestă cu simptome asemănătoare gripei și erupție trecătoare pe piele, cu temperatură ridicată a corpului, valori crescute ale enzimelor ficatului observate la testele de sânge și o creștere a unui tip de globule albe (eozinofilie) și ganglioni limfatici măriți.
- Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) poate apărea inițial sub formă de puncte roșii cu aspect de țintă sau pete circulare cu vezicule centrale la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, părților genitale și ochilor (ochi roșii și umflați). Aceste erupții grave pe piele sunt adesea precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pot progresa către descuamarea extinsă a pielii și complicații care pun viața în pericol sau pot fi letale.

Dacă vi se întâmplă oricare din cele enumerate mai sus după ce luați Fycompa (sau nu sunteți sigur) discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Copii și adolescenți**

Fycompa nu este recomandat la copiii și adolescenții cu vârste sub 4 ani. Siguranța și eficacitatea utilizării acestuia nu sunt încă cunoscute la copii cu vârste sub 4 ani cu manifestări de crize parțiale și la copii cu vârste sub 7 ani cu manifestări de crize generalizate.

### **Fycompa împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală și preparatele din plante medicinale. Dacă luați Fycompa împreună cu anumite alte medicamente, puteți avea reacții adverse sau poate fi afectat modul de acțiune a medicamentelor. Nu începeți și nu opriți tratamentul cu alte medicamente fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

- Alte medicamente antiepileptice, de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină și fenitoină, care sunt utilizate pentru a trata crizele convulsive, pot afecta Fycompa. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent aceste medicamente, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.
- De asemenea, felbamatul (un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei) poate să afecteze Fycompa. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent acest medicament, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.
- Midazolamul (un medicament utilizat pentru a opri crizele convulsive acute (bruște), prelungite, pentru sedare și pentru probleme cu somnul) poate fi afectat de Fycompa. Spuneți medicului

dumneavoastră dacă luați midazolam, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.

- Anumite alte medicamente cum sunt rifampicina (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene), hypericum perforatum (sunătoarea) (un medicament utilizat pentru tratarea anxietății ușoare) și ketoconazolul (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice) pot afecta Fycompa. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent aceste medicamente, întrucât poate fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.
- Contraceptive hormonale (inclusiv contraceptive orale, implanturi, injecții și plasturi).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive hormonale. Fycompa poate face ca anumite contraceptive hormonale cum este levonorgestrelul să fie mai puțin eficiente. Pe durata cât luați Fycompa trebuie să folosiți alte metode contraceptive, sigure și eficiente (cum sunt prezervativul sau steriletul). Trebuie să continuați să le folosiți timp de o lună după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră în privința metodei contraceptive adecvate pentru dumneavoastră.

### **Fycompa împreună cu alcool etilic**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să consumați alcool etilic. Aveți grijă atunci când consumați alcool etilic combinat cu medicamentele antiepileptice, inclusiv Fycompa.

- Dacă beți alcool etilic în timp ce luați Fycompa, poate să vă scadă gradul de atenție și să vă fie afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.
- De asemenea, dacă beți alcool etilic în timp ce luați Fycompa puteți să suferiți o agravare a senzațiilor de furie, confuzie sau tristețe.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu opriți tratamentul înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

- Fycompa nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.
- Trebuie să folosiți o metodă de contracepție fiabilă pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce luați tratament cu Fycompa. Trebuie să continuați să o folosiți timp de o lună după încheierea tratamentului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive hormonale. Fycompa poate face ca anumite contraceptive hormonale cum este levonorgestrelul să fie mai puțin eficiente. Pe durata cât luați Fycompa trebuie să folosiți alte metode contraceptive, sigure și eficiente (cum sunt prezervativul sau steriletul). De asemenea, trebuie să continuați să le folosiți timp de o lună după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră în privința metodei contraceptive adecvate pentru dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă componentele Fycompa se elimină în laptele matern.

Atunci când alăptați, medicul dumneavoastră va evalua beneficiul tratamentului cu Fycompa prin comparație cu riscurile pentru copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă știți cum vă afectează Fycompa.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre efectele epilepsiei asupra conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor.

- Fycompa vă poate face să vă simțiți amețit sau somnoros, în special la începutul tratamentului. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți mașini sau utilaje.
- Dacă consumați alcool etilic în timp ce luați Fycompa aceste efecte se pot agrava.

### **Fycompa conține 175 mg sorbitol (E420) per fiecare mililitru.**

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

Administrarea Fycompa împreună cu alt medicament antiepileptic care conține sorbitol poate afecta măsura în care acestea funcționează. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alt(e) medicament(e) antiepileptic(e) care conțin(e) sorbitol.

**Fycompa conține < 0,005 mg acid benzoic (E210) și 1,1 mg benzoat de sodiu (E211) per fiecare mililitru.**

Acidul benzoic și benzoatul de sodiu pot crește riscul de producere a icterului (îngălbenire a pielii și a albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).

### 3. Cum să utilizați Fycompa

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Cât de mult să luați

Adulți și adolescenți (în vârstă de minimum 12 ani), pentru tratamentul crizelor parțiale și al crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 2 mg (4 ml) o dată pe zi, înainte de culcare.

- Medicul dumneavoastră o poate crește în trepte de câte 2 mg (4 ml), până ajungeți la o doză de întreținere situată între 4 mg (8 ml) și 12 mg (24 ml), în funcție de răspunsul dumneavoastră.
- Dacă aveți probleme ușoare sau moderate cu ficatul, doza dumneavoastră nu trebuie să fie mai mare de 8 mg pe zi, iar creșterile de doză trebuie să se facă la interval de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați o cantitate de Fycompa mai mare decât v-a recomandat medicul dumneavoastră. Găsirea dozei de Fycompa care este potrivită pentru dumneavoastră poate dura câteva săptămâni.

Tabelul de mai jos rezumă dozele recomandate pentru tratarea crizelor parțiale la copiii cu vârste între 4 și 11 ani și a crizelor generalizate la copiii cu vârste între 7 și 11 ani. Detalii suplimentare sunt furnizate în continuarea tabelului.

	Greutate copii:		
	Peste 30 kg	Între 20 kg și mai puțin de 30 kg	Sub 20 kg
Doză inițială recomandată	2 mg/zi (4 ml/zi)	1 mg/zi (2 ml/zi)	1 mg/zi (2 ml/zi)
Doză de întreținere recomandată	4-8 mg/zi (8-16 ml/zi)	4-6 mg/zi (8-12 ml/zi)	2-4 mg/zi (4-8 ml/zi)
Doză maximă recomandată	12 mg/zi (24 ml/zi)	8 mg/zi (16 ml/zi)	6 mg/zi (12 ml/zi)

#### Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) în greutate de 30 kg sau peste, pentru tratamentul crizelor parțiale:

Doza inițială uzuală este de 2 mg (4 ml), în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dvs. poate mări această doză în incremente a câte 2 mg (4 ml), până la o doză de întreținere între 4 mg (8 ml) și 8 mg (16 ml) – în funcție de răspunsul dvs. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 12 mg/zi (24 ml/zi).
- Dacă suferiți de probleme hepatice ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg (8 ml), iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dvs. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dvs. poate dura câteva săptămâni.

#### Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 30 kg, pentru tratamentul crizelor parțiale:

Doza inițială uzuală este de 1 mg (2 ml), în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dvs. poate mări această doză în incremente a câte 1 mg (2 ml), până la o doză de întreținere între 4 mg (8 ml) și 6 mg (12 ml) – în funcție de răspunsul dvs. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 8 mg/zi (16 ml/zi).
- Dacă suferiți de probleme hepatice ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg (8 ml), iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dvs. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dvs. poate dura câteva săptămâni.

Copii (cu vârste între 4 și 11 ani) cu greutatea sub 20 kg, pentru tratamentul crizelor parțiale:

Doza inițială uzuală este de 1 mg (2 ml), în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dvs. poate mări această doză în incremente a câte 1 mg (2 ml), până la o doză de întreținere între 2 mg (4 ml) și 4 mg (8 ml) – în funcție de răspunsul dvs. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 6 mg/zi (12 ml/zi).
- Dacă suferiți de probleme hepatice ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg (8 ml), iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dvs. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dvs. poate dura câteva săptămâni.

Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) în greutate de 30 kg sau peste, pentru tratamentul crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 2 mg (4 ml), în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dvs. poate mări această doză în incremente a câte 2 mg (4 ml), până la o doză de întreținere între 4 mg (8 ml) și 8 mg (16 ml) – în funcție de răspunsul dvs. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 12 mg/zi (24 ml/zi).
- Dacă suferiți de probleme hepatice ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg (8 ml), iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dvs. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dvs. poate dura câteva săptămâni.

Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 30 kg, pentru tratamentul crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 1 mg (2 ml), în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dvs. poate mări această doză în incremente a câte 1 mg (2 ml), până la o doză de întreținere între 4 mg (8 ml) și 6 mg (12 ml) – în funcție de răspunsul dvs. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 8 mg/zi (16 ml/zi).
- Dacă suferiți de probleme hepatice ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg (8 ml), iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dvs. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dvs. poate dura câteva săptămâni.

Copii (cu vârste între 7 și 11 ani) cu greutatea sub 20 kg, pentru tratamentul crizelor generalizate:

Doza inițială uzuală este de 1 mg (2 ml), în doză zilnică unică administrată înainte de culcare.

- Medicul dvs. poate mări această doză în incremente a câte 1 mg, până la o doză de întreținere între 2 mg (4 ml) și 4 mg (8 ml) – în funcție de răspunsul dvs. În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuale, doza poate fi mărită până la o doză maximă de 6 mg/zi (12 ml/zi).
- Dacă suferiți de probleme hepatice ușoare sau moderate, doza dvs. zilnică nu trebuie să depășească 4 mg (8 ml), iar mărirea dozei se va face la intervale de cel puțin 2 săptămâni.
- Nu luați Fycompa în doze mai mari decât cele recomandate de medicul dvs. Stabilirea dozei de Fycompa optime pentru dvs. poate dura câteva săptămâni.

### Cum să luați Fycompa

Fycompa se administrează pe cale orală. Puteți lua Fycompa cu sau fără alimente, dar trebuie să îl luați întotdeauna în același mod. De exemplu, dacă decideți să luați Fycompa cu alimente, luați-l întotdeauna în acest mod.

Pentru administrarea dozelor vă rugăm să utilizați seringă pentru administrare orală și adaptorul furnizate.

Mai jos sunt furnizate instrucțiunile privind utilizarea seringii pentru administrare orală și adaptorului:



1. Agitați timp de cel puțin 5 secunde înainte de utilizare.
2. Apăsați și (1) răsușiți capacul (2) pentru a deschide flaconul.
3. Introduceți adaptorul în gâtul flaconului, până când se efectuează o etanșare compactă.
4. Împingeți pistonul seringii pentru administrare orală complet în jos.
5. Introduceți seringă pentru administrare orală în deschiderea adaptorului cât mai mult posibil.
6. Răsturnați flaconul și extrageți cantitatea prescrisă de Fycompa din flacon.
7. Întoarceți flaconul vertical și scoateți seringă pentru administrare orală.
8. Lăsați adaptorul pe loc și repuneți capacul pe flacon.
9. După administrarea dozei, separați corpul și pistonul și scufundați complet ambele componente în apă FIERBINTE cu săpun.
10. Scufundați corpul și pistonul în apă pentru a fi îndepărtate orice urme de detergent, scuturați-le pentru a îndepărta excesul de apă și lăsați componentele să se usuce la aer. Nu ștergeți dispenserele.
11. Nu curățați și nu reutilizați seringă după 40 de utilizări sau dacă marcajele de pe seringă se șterg.

### Dacă luați mai mult Fycompa decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Fycompa decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să resimțiți confuzie, agitație, comportament agresiv și alterarea nivelului de conștiență.

### Dacă uitați să luați Fycompa

- Dacă uitați să luați Fycompa, așteptați până când se face timpul pentru următoarea doză și continuați ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Dacă ați întrerupt mai puțin de 7 zile tratamentul cu Fycompa, continuați să luați doza zilnică, după cum v-a spus inițial medicul dumneavoastră.
- Dacă ați întrerupt mai mult de 7 zile tratamentul cu Fycompa, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

### Dacă încetați să luați Fycompa

Luați Fycompa atâta timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Nu vă opriți decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza în mod lent pentru a evita reapariția convulsiilor (crizelor convulsive) sau agravarea acestora. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Un număr mic de persoane care au fost tratate cu antiepileptice au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți, în orice moment, asemenea gânduri, contactați imediat medicul dumneavoastră.

**Foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 utilizator din 10):

- senzație de amețelă
- senzație excesivă de somn (somnolență sau picoteală)

**Frecvente** (afectează mai mult de 1 utilizator din 100):

- creștere sau scădere a poftei de mâncare, creștere în greutate
- stare de agresivitate, furie, iritabilitate, anxietate sau confuzie
- dificultăți la mers sau alte probleme cu echilibrul (ataxie, tulburări de mers, tulburări de echilibru)
- vorbire lentă (disartrie)
- vedere încețoșată sau vedere dublă (diplopie)
- senzație de învârtire (vertij)
- stare de rău (greață)
- dureri de spate
- stare de oboseală accentuată (epuizare)
- căderi accidentale

**Mai puțin frecvente** (afectează mai mult de 1 utilizator din 1000):

- Gânduri de a vă face rău sau a vă pune capăt vieții (gânduri suicidare), încercarea de a vă pune capăt vieții (tentativă de suicid)
- halucinații (vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care nu sunt reale)
- gândire anormală și/sau pierderea simțului realității (tulburare psihotică)

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența acestor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile) sunt:

- Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub numele de RMES sau sindrom de hipersensibilitate la medicament: erupție pe piele extinsă, creșterea temperaturii corpului, creșterea valorilor enzimelor ficatului, valori anormale ale sângelui (eozinofilie), ganglioni limfatici măriți și implicarea altor organe.
- Sindromul Stevens-Johnson, SSJ. Această erupție gravă pe piele poate apărea ca macule roșii cu aspect de țintă sau pete circulare, adesea cu vezicule centrale la nivelul trunchiului, descuamarea pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, părților genitale și ochilor și poate fi precedată de febră și simptome asemănătoare gripei.

Dacă dezvoltăți aceste simptome opriți utilizarea perampanel și contactați medicul sau solicitați imediat asistență medicală. Vezi și pct. 2.

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Fycompa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Dacă mai rămâne suspensie în flacon după 90 de zile de la data deschiderii, nu trebuie să o utilizați.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Fycompa

- Substanța activă este perampanelul. Fiecare mililitru conține perampanel 0,5 mg.
- Celelalte componente sunt sorbitol (E420) lichid (cristalizant), celuloză microcristalină (E460), carmeloză sodică (E66), poloxamer 188, emulsie de simeticonă 30% (conținând apă purificată, ulei de silicon, polisorbate 65, metilceluloză, gel de siliciu, stearat de macrogol, acid sorbic, acid benzoic (E210) și acid sulfuric), acid citric anhidru (E330), benzoat de sodiu (E211) și apă purificată.

### Cum arată Fycompa și conținutul ambalajului

Fycompa 0,5 mg/ml suspensie orală este o suspensie de culoare albă până la aproape albă. Aceasta este furnizată într-un flacon de 340 ml cu 2 seringi pentru administrare orală gradate și un adaptor pentru flacon (PIBA) din PEJD.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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)

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru perampanel, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere cele 18 cazuri de tulburări psihotice raportate în studii clinice, care au inclus 10 cazuri de remitere a reacției adverse la întreruperea administrării, în literatura de specialitate (2 raportări de caz), raportările spontane care au inclus, în 10 cazuri, o legătură temporală strânsă, o remitere a reacției adverse la întreruperea administrării în 6 cazuri și reapariția reacției adverse la reluarea administrării într-un caz, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între perampanel și tulburarea psihotică reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin perampanel trebuie modificate corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru perampanel, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin perampanel este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.