

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 2 mg conține lactoză monohidrat 78,5 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fycompa este indicat pentru terapia adjuvantă a crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici cu vârsta de 12 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și adolescenți

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, înainte de culcare.

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.

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/zi, 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.

La oprirea tratamentului cu Fycompa, doza trebuie scăzută treptat (vezi pct. 4.4).

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 iau medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care iau 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 ședinte 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea perampanelului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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. Pentru a vă asigura că pacientul primește întreaga doză, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

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 datorat perampanelului.

Prin urmare, pacienții 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.

Tulburări ale sistemului nervos

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

Contraceptive orale

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).

Oprirea tratamentului

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound (vezi pct. 4.2). Totuși, datorită timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmaticice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

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

Au fost raportate cazuri de agresivitate, acestea fiind dependente de doză întrucât au fost raportate mai frecvent la doze mai mari. Majoritatea acestor evenimente au fost de intensitate mică sau moderată și au s-au remis spontan sau în urma ajustării dozei. Totuși, în unele cazuri, agresivitatea raportată a fost severă, ceea ce a condus la întreruperea tratamentului. Prin urmare, trebuie urmată schema de dozare (vezi pct. 4.2) și trebuie luată în considerare o scădere a dozei în cazul în care simptomele de agresivitate persistă.

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 CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienții li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor 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. 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. 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 intrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmaticice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

Monoterapie

Între 2% și 6.5% dintre pacienții la care se administrează perampanel în cadrul studiilor clinice nu au mai prezentat crize convulsive în ultimele 28 zile de tratament, comparativ cu 0% -1,7% în cazul placebo. Nu sunt disponibile date privind efectele opririi administrării tratamentului concomitent cu

medicamente antiepileptice, în scopul inițierii monoterapiei cu perampanel.

Fycompa conține lactoză, prin urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei-galactozei 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 enzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

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 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 (doze de până la 12 mg/zi) și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice și în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazată pe trei studii de fază 3 cumulate. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

AE coadministrat	Influența AE asupra concentrației Fycompa	Influența Fycompa asupra concentrației AE
Carbamazepină	Scădere de 66%	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 50%	creștere de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nicio influență	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 50%	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.

S-a constatat că unele medicamente antiepileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) cresc clearance-ul perampanelului și, în consecință, scad concentrațiile plasmatiche de perampanel.

Carbamazepina, un inductor enzimatic potent cunoscut, a scăzut concentrațiile de perampanel cu două treimi în cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși.

Un rezultat similar a fost observat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate Clearance-ul total al Fycompa a crescut prin administrarea carbamazepinei (de 3 ori), fenitoinii (de 2 ori) și 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.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat Fycompa în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, 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).

În cadrul analizei populaționale de farmacocinetică pentru epilepsie, 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 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 CYP3A) datorată 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. 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 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 CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă. Inhibitorii potenți ai altor izoforme ale citocromului P450 pot, de asemenea, să crească concentrațiile perampanelului.

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 medicamentoase numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe notabile între această populație și populația generală.

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.

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 o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și 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 primit perampanel, dintre care 1174 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.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului: în studiile clinice controlate de fază 3, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7%, 4,2% și 13,7% 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% 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 condus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

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. Analiza inițială s-a făcut luându-se în considerare toate reacțiile adverse apărute în urma tratamentului (RAAT) în studiile de fază 3, dublu-orb, referitoare la epilepsie, care au apărut la $\geq 2\%$ dintre pacienții grupului la care s-a administrat Fycompa. Au fost, de asemenea, luate în considerare următoarele: rate ale incidenței mai mari decât în cazul placebo; severitate, gravitate și rate de oprire a tratamentului datorată reacțiilor adverse; analize ale expunerii și relației doză-răspuns; și concordanța cu profilul farmacologic al Fycompa. Au fost luate în considerare și acele RAAT care au apărut cu o frecvență mai scăzută și au întrunit aceleași criterii cu RAAT cu frecvență mai mare. 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/10000$).

Doza de 2 mg/zi nu a fost inclusă în această evaluare deoarece nu este considerată a fi o doză eficientă, iar frecvența de apariție a RAAT în acel grup de dozare au fost în general comparabile cu cele din grupul cu placebo, sau chiar mai mici.

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar Creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări gastro-intestinale		Greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate
Tulburări generale		Tulburări de mers Oboseală
Investigații diagnostice		Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi accidentale

Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 143 adolescenți, este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți să fie similare cu cele observate la adulți.

4.9 Supradozaj

Experiența clinică referitoare la supradozajul cu perampanel la om este limitată. Conform unui raport referitor la un caz de supradozaj intenționat care este posibil să fi implicat o doză de până la 264 mg, pacientul a prezentat alterarea stării mentale, agitație și comportament agresiv, și a existat recuperare fără sechele. Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele cauzate de perampanel ar putea 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 α -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. 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.

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

Eficacitatea Fycompa în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu terapie adjunctivă cu durata de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au suferit 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 luat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de Fycompa 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de Fycompa 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 Fycompa.

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 Fycompa 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. 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 eficace decât placebo, ca tratament adiunctiv 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 Fycompa 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.

Extensia studiului în regim deschis

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate 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 (≥ 1 an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Alimentele nu afectează gradul de absorbție, dar micșorează viteza de absorbție. În cazul administrării împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime sunt scăzute și întârziate cu 2 ore comparativ cu administrarea în condiții à jeun.

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 oxidativă primară este mediată de CYP3A4, conform rezultatelor studiilor *in vitro* care au utilizat sisteme enzimice recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani. Totuși, modul de metabolizare nu a fost complet elucidat și nu poate fi exclusă existența și a altor căi metabolice. 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 vârstnici sănătoși, 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în fecale. În urină și 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 CYP3A, valoarea medie a $t_{1/2}$ a fost de 25 ore.

Linearitate/non-linearitate

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice ale perampanelului au crescut direct proporțional cu dozele administrate în intervalul dintre 2 și 12 mg. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, 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 subiecții echivalenți din grupul de control, iar la subiecții 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 subiecții 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.

Sexul

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 17% mai mic la femei (0,605 l/h) decât la bărbați (0,730 l/h).

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, având vârste cuprinse între 12 și 74 ani, care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe semnificative între această populație și populația generală.

Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30 μmol/l) a avut un ușor efect inhibitor asupra CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimatice 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 CYP2B6 (30 μmol/l) și CYP3A4/5 (≥ 3 μmol/l), din rândul sistemelor enzimatice 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 ale expunerii 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 datorită 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 preclinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a condus la semne clinice ale SNC datorită 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

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fier (E172)

Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 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

Pachet de 7, numai pentru prima săptămână de administrare

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie
tel: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 4 mg conține lactoză monohidrat 157,0 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fycompa este indicat pentru terapia adjuvantă a crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici cu vârsta de 12 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și adolescenți

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, înainte de culcare.

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.

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/zi, 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.

La oprirea tratamentului cu Fycompa, doza trebuie scăzută treptat (vezi pct. 4.4).

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 iau medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care iau 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 ședinte 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea perampanelului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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. Pentru a vă asigura că pacientul primește întreaga doză, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

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 datorat perampanelului.

Prin urmare, pacienții 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.

Tulburări ale sistemului nervos

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

Contraceptive orale

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).

Oprirea tratamentului

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound (vezi pct. 4.2). Totuși, datorită timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmaticice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

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

Au fost raportate cazuri de agresivitate, acestea fiind dependente de doză întrucât au fost raportate mai frecvent la doze mai mari. Majoritatea acestor evenimente au fost de intensitate mică sau moderată și au s-au remis spontan sau în urma ajustării dozei. Totuși, în unele cazuri, agresivitatea raportată a fost severă, ceea ce a condus la întreruperea tratamentului. Prin urmare, trebuie urmată schema de dozare (vezi pct. 4.2) și trebuie luată în considerare o scădere a dozei în cazul în care simptomele de agresivitate persistă.

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 CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienții li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor 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. 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. 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 intrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmaticice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

Monoterapie

Între 2% și 6.5% dintre pacienții la care se administrează perampanel în cadrul studiilor clinice nu au mai prezentat crize convulsive în ultimele 28 zile de tratament, comparativ cu 0% -1,7% în cazul placebo. Nu sunt disponibile date privind efectele opririi administrării tratamentului concomitent cu

medicamente antiepileptice, în scopul inițierii monoterapiei cu perampanel.

Fycompa conține lactoză, prin urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei-galactozei 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 enzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

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 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 (doze de până la 12 mg/zi) și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice și în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazată pe trei studii de fază 3 cumulate. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

AE coadministrat	Influența AE asupra concentrației Fycompa	Influența Fycompa asupra concentrației AE
Carbamazepină	Scădere de 66%	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 50%	creștere de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nicio influență	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 50%	Nicio influență
Topiramat	scădere de 20%	Nicio influență
Acid valproic	Nicio influență	scădere <10%
Zonisamidă	Nicio influență	Nicio influență

2) Metabolitul activ monohidroxicarbazepină nu a fost evaluat.

S-a constatat că unele medicamente antiepileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) cresc clearance-ul perampanelului și, în consecință, scad concentrațiile plasmatice de perampanel.

Carbamazepina, un inductor enzimatic potent cunoscut, a scăzut concentrațiile de perampanel cu două treimi în cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși.

Un rezultat similar a fost observat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate Clearance-ul total al Fycompa a crescut prin administrarea carbamazepinei (de 3 ori), fenitoinii (de 2 ori) și 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.

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

În cadrul analizei populaționale de farmacocinetică pentru epilepsie, 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 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 CYP3A) datorată 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. 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 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 CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă. Inhibitorii potenți ai altor izoforme ale citocromului P450 pot, de asemenea, să crească concentrațiile perampanelului.

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 medicamentoase numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe notabile între această populație și populația generală.

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.

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 o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și 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 primit perampanel, dintre care 1174 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.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului: în studiile clinice controlate de fază 3, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7%, 4,2% și 13,7% 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% 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 condus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

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. Analiza inițială s-a făcut luându-se în considerare toate reacțiile adverse apărute în urma tratamentului (RAAT) în studiile de fază 3, dublu-orb, referitoare la epilepsie, care au apărut la $\geq 2\%$ dintre pacienții grupului la care s-a administrat Fycompa. Au fost, de asemenea, luate în considerare următoarele: rate ale incidenței mai mari decât în cazul placebo; severitate, gravitate și rate de oprire a tratamentului datorată reacțiilor adverse; analize ale expunerii și relației doză-răspuns; și concordanța cu profilul farmacologic al Fycompa. Au fost luate în considerare și acele RAAT care au apărut cu o frecvență mai scăzută și au întrunit aceleași criterii cu RAAT cu frecvență mai mare. 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/10000$).

Doza de 2 mg/zi nu a fost inclusă în această evaluare deoarece nu este considerată a fi o doză eficientă, iar frecvența de apariție a RAAT în acel grup de dozare au fost în general comparabile cu cele din grupul cu placebo, sau chiar mai mici.

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar Creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări gastro-intestinale		Greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate
Tulburări generale		Tulburări de mers Oboseală
Investigații diagnostice		Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi accidentale

Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 143 adolescenți, este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți să fie similare cu cele observate la adulți.

4.9 Supradozaj

Experiența clinică referitoare la supradozajul cu perampanel la om este limitată. Conform unui raport referitor la un caz de supradozaj intenționat care este posibil să fi implicat o doză de până la 264 mg, pacientul a prezentat alterarea stării mentale, agitație și comportament agresiv, și a existat recuperare fără sechele. Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele cauzate de perampanel ar putea 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 α -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. 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.

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

Eficacitatea Fycompa în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu terapie adjunctivă cu durata de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au suferit 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 luat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de Fycompa 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de Fycompa 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 Fycompa.

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 Fycompa 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. 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 eficace decât placebo, ca tratament adiunctiv 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 Fycompa 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.

Extensia studiului în regim deschis

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate 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 (≥ 1 an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Alimentele nu afectează gradul de absorbție, dar micșorează viteza de absorbție. În cazul administrării împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime sunt scăzute și întârziate cu 2 ore comparativ cu administrarea în condiții à jeun.

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 oxidativă primară este mediată de CYP3A4, conform rezultatelor studiilor *in vitro* care au utilizat sisteme enzimatice recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani. Totuși, modul de metabolizare nu a fost complet elucidat și nu poate fi exclusă existența și a altor căi metabolice. 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 vârstnici sănătoși, 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în fecale. În urină și 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 CYP3A, valoarea medie a $t_{1/2}$ a fost de 25 ore.

Linearitate/non-linearitate

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice ale perampanelului au crescut direct proporțional cu dozele administrate în intervalul dintre 2 și 12 mg. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, 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 subiecții echivalenți din grupul de control, iar la subiecții 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 subiecții 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.

Sexul

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 17% mai mic la femei (0,605 l/h) decât la bărbați (0,730 l/h).

Vârșnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, având vârste cuprinse între 12 și 74 ani, care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe semnificative între această populație și populația generală.

Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30 μmol/l) a avut un ușor efect inhibitor asupra CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimatice 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 CYP2B6 (30 μmol/l) și CYP3A4/5 (≥ 3 μmol/l), din rândul sistemelor enzimatice 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 ale expunerii 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 datorită 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 preclinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a condus la semne clinice ale SNC datorită proprietăților farmacologice și la scăderea greutății 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

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 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

Pachete de 7, 28 și 84

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie
tel: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 6 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 6 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 6 mg conține lactoză monohidrat 151,0 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fycompa este indicat pentru terapia adjuvantă a crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici cu vârsta de 12 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și adolescenți

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, înainte de culcare.

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.

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/zi, 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.

La oprirea tratamentului cu Fycompa, doza trebuie scăzută treptat (vezi pct. 4.4).

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 iau medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care iau 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 ședinte 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea perampanelului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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. Pentru a vă asigura că pacientul primește întreaga doză, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

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 datorat perampanelului.

Prin urmare, pacienții 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.

Tulburări ale sistemului nervos

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

Contraceptive orale

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).

Oprirea tratamentului

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound (vezi pct. 4.2). Totuși, datorită timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmaticice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

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

Au fost raportate cazuri de agresivitate, acestea fiind dependente de doză întrucât au fost raportate mai frecvent la doze mai mari. Majoritatea acestor evenimente au fost de intensitate mică sau moderată și au s-au remis spontan sau în urma ajustării dozei. Totuși, în unele cazuri, agresivitatea raportată a fost severă, ceea ce a condus la întreruperea tratamentului. Prin urmare, trebuie urmată schema de dozare (vezi pct. 4.2) și trebuie luată în considerare o scădere a dozei în cazul în care simptomele de agresivitate persistă.

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 CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienții li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor 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. 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. 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 intrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmaticice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

Monoterapie

Între 2% și 6.5% dintre pacienții la care se administrează perampanel în cadrul studiilor clinice nu au mai prezentat crize convulsive în ultimele 28 zile de tratament, comparativ cu 0% -1,7% în cazul placebo. Nu sunt disponibile date privind efectele opririi administrării tratamentului concomitent cu

medicamente antiepileptice, în scopul inițierii monoterapiei cu perampanel.

Fycompa conține lactoză, prin urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei-galactozei 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 enzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

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 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 (doze de până la 12 mg/zi) și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice și în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazată pe trei studii de fază 3 cumulate. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

AE coadministrat	Influența AE asupra concentrației Fycompa	Influența Fycompa asupra concentrației AE
Carbamazepină	Scădere de 66%	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 50%	creștere de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nicio influență	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 50%	Nicio influență
Topiramat	scădere de 20%	Nicio influență
Acid valproic	Nicio influență	scădere <10%
Zonisamidă	Nicio influență	Nicio influență

3) Metabolitul activ monohidroxicarbazepină nu a fost evaluat.

S-a constatat că unele medicamente antiepileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) cresc clearance-ul perampanelului și, în consecință, scad concentrațiile plasmatiche de perampanel.

Carbamazepina, un inductor enzimatic potent cunoscut, a scăzut concentrațiile de perampanel cu două treimi în cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși.

Un rezultat similar a fost observat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate Clearance-ul total al Fycompa a crescut prin administrarea carbamazepinei (de 3 ori), fenitoinii (de 2 ori) și 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.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat Fycompa în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, 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).

În cadrul analizei populaționale de farmacocinetică pentru epilepsie, 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 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 CYP3A) datorată 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. 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 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 CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă. Inhibitorii potenți ai altor izoforme ale citocromului P450 pot, de asemenea, să crească concentrațiile perampanelului.

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 medicamentoase numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe notabile între această populație și populația generală.

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.

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 o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și 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 primit perampanel, dintre care 1174 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.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului: în studiile clinice controlate de fază 3, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7%, 4,2% și 13,7% 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% 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 condus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

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. Analiza inițială s-a făcut luându-se în considerare toate reacțiile adverse apărute în urma tratamentului (RAAT) în studiile de fază 3, dublu-orb, referitoare la epilepsie, care au apărut la $\geq 2\%$ dintre pacienții grupului la care s-a administrat Fycompa. Au fost, de asemenea, luate în considerare următoarele: rate ale incidenței mai mari decât în cazul placebo; severitate, gravitate și rate de oprire a tratamentului datorată reacțiilor adverse; analize ale expunerii și relației doză-răspuns; și concordanța cu profilul farmacologic al Fycompa. Au fost luate în considerare și acele RAAT care au apărut cu o frecvență mai scăzută și au întrunit aceleași criterii cu RAAT cu frecvență mai mare. 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/10000$).

Doza de 2 mg/zi nu a fost inclusă în această evaluare deoarece nu este considerată a fi o doză eficientă, iar frecvența de apariție a RAAT în acel grup de dozare au fost în general comparabile cu cele din grupul cu placebo, sau chiar mai mici.

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar Creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări gastro-intestinale		Greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate
Tulburări generale		Tulburări de mers Oboseală
Investigații diagnostice		Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi accidentale

Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 143 adolescenți, este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți să fie similare cu cele observate la adulți.

4.9 Supradozaj

Experiența clinică referitoare la supradozajul cu perampanel la om este limitată. Conform unui raport referitor la un caz de supradozaj intenționat care este posibil să fi implicat o doză de până la 264 mg, pacientul a prezentat alterarea stării mentale, agitație și comportament agresiv, și a existat recuperare fără sechele. Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele cauzate de perampanel ar putea 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 α -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. 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.

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

Eficacitatea Fycompa în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu terapie adjunctivă cu durata de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au suferit 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 luat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de Fycompa 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de Fycompa 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 Fycompa.

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 Fycompa 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. 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 eficace decât placebo, ca tratament adiunctiv 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 Fycompa 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.

Extensia studiului în regim deschis

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate 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 (≥ 1 an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Alimentele nu afectează gradul de absorbție, dar micșorează viteza de absorbție. În cazul administrării împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime sunt scăzute și întârziate cu 2 ore comparativ cu administrarea în condiții à jeun.

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 oxidativă primară este mediată de CYP3A4, conform rezultatelor studiilor *in vitro* care au utilizat sisteme enzimice recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani. Totuși, modul de metabolizare nu a fost complet elucidat și nu poate fi exclusă existența și a altor căi metabolice. 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 vârstnici sănătoși, 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în fecale. În urină și 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 CYP3A, valoarea medie a $t_{1/2}$ a fost de 25 ore.

Linearitate/non-linearitate

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice ale perampanelului au crescut direct proporțional cu dozele administrate în intervalul dintre 2 și 12 mg. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, 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 subiecții echivalenți din grupul de control, iar la subiecții 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 subiecții 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.

Sexul

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 17% mai mic la femei (0,605 l/h) decât la bărbați (0,730 l/h).

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, având vârste cuprinse între 12 și 74 ani, care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe semnificative între această populație și populația generală.

Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30 μmol/l) a avut un ușor efect inhibitor asupra CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimatice 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 CYP2B6 (30 μmol/l) și CYP3A4/5 (≥ 3 μmol/l), din rândul sistemelor enzimatice 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 ale expunerii 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 datorită 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 preclinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a condus la semne clinice ale SNC datorită proprietăților farmacologice și la scăderea greutății 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

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxipropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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

Pachete de 7, 28 și 84

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie
tel: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 8 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 8 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 8 mg conține lactoză monohidrat 149,0 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fycompa este indicat pentru terapia adjuvantă a crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici cu vârsta de 12 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și adolescenți

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, înainte de culcare.

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.

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/zi, 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.

La oprirea tratamentului cu Fycompa, doza trebuie scăzută treptat (vezi pct. 4.4).

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 iau medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care iau 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 ședinte 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea perampanelului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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. Pentru a vă asigura că pacientul primește întreaga doză, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

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 datorat perampanelului.

Prin urmare, pacienții 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.

Tulburări ale sistemului nervos

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

Contraceptive orale

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).

Oprirea tratamentului

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound (vezi pct. 4.2). Totuși, datorită timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmaticice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

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

Au fost raportate cazuri de agresivitate, acestea fiind dependente de doză întrucât au fost raportate mai frecvent la doze mai mari. Majoritatea acestor evenimente au fost de intensitate mică sau moderată și au s-au remis spontan sau în urma ajustării dozei. Totuși, în unele cazuri, agresivitatea raportată a fost severă, ceea ce a condus la întreruperea tratamentului. Prin urmare, trebuie urmată schema de dozare (vezi pct. 4.2) și trebuie luată în considerare o scădere a dozei în cazul în care simptomele de agresivitate persistă.

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 CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienții li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor 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. 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. 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 intrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmaticice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

Monoterapie

Între 2% și 6.5% dintre pacienții la care se administrează perampanel în cadrul studiilor clinice nu au mai prezentat crize convulsive în ultimele 28 zile de tratament, comparativ cu 0% -1,7% în cazul placebo. Nu sunt disponibile date privind efectele opririi administrării tratamentului concomitent cu

medicamente antiepileptice, în scopul inițierii monoterapiei cu perampanel.

Fycompa conține lactoză, prin urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei-galactozei 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 enzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

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 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 (doze de până la 12 mg/zi) și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice și în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazată pe trei studii de fază 3 cumulate. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

AE coadministrat	Influența AE asupra concentrației Fycompa	Influența Fycompa asupra concentrației AE
Carbamazepină	Scădere de 66%	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 50%	creștere de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nicio influență	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 50%	Nicio influență
Topiramat	scădere de 20%	Nicio influență
Acid valproic	Nicio influență	scădere <10%
Zonisamidă	Nicio influență	Nicio influență

4) Metabolitul activ monohidroxicarbazepină nu a fost evaluat.

S-a constatat că unele medicamente antiepileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) cresc clearance-ul perampanelului și, în consecință, scad concentrațiile plasmatice de perampanel.

Carbamazepina, un inductor enzimatic potent cunoscut, a scăzut concentrațiile de perampanel cu două treimi în cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși.

Un rezultat similar a fost observat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate Clearance-ul total al Fycompa a crescut prin administrarea carbamazepinei (de 3 ori), fenitoinii (de 2 ori) și 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.

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

În cadrul analizei populaționale de farmacocinetică pentru epilepsie, 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 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 CYP3A) datorată 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. 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 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 CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă. Inhibitorii potenți ai altor izoforme ale citocromului P450 pot, de asemenea, să crească concentrațiile perampanelului.

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 medicamentoase numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe notabile între această populație și populația generală.

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.

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 o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și 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 primit perampanel, dintre care 1174 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.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului: în studiile clinice controlate de fază 3, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7%, 4,2% și 13,7% 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% 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 condus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

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. Analiza inițială s-a făcut luându-se în considerare toate reacțiile adverse apărute în urma tratamentului (RAAT) în studiile de fază 3, dublu-orb, referitoare la epilepsie, care au apărut la $\geq 2\%$ dintre pacienții grupului la care s-a administrat Fycompa. Au fost, de asemenea, luate în considerare următoarele: rate ale incidenței mai mari decât în cazul placebo; severitate, gravitate și rate de oprire a tratamentului datorată reacțiilor adverse; analize ale expunerii și relației doză-răspuns; și concordanța cu profilul farmacologic al Fycompa. Au fost luate în considerare și acele RAAT care au apărut cu o frecvență mai scăzută și au întrunit aceleași criterii cu RAAT cu frecvență mai mare. 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/10000$).

Doza de 2 mg/zi nu a fost inclusă în această evaluare deoarece nu este considerată a fi o doză eficientă, iar frecvența de apariție a RAAT în acel grup de dozare au fost în general comparabile cu cele din grupul cu placebo, sau chiar mai mici.

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar Creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări gastro-intestinale		Greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate
Tulburări generale		Tulburări de mers Oboseală
Investigații diagnostice		Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi accidentale

Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 143 adolescenți, este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți să fie similare cu cele observate la adulți.

4.9 Supradozaj

Experiența clinică referitoare la supradozajul cu perampanel la om este limitată. Conform unui raport referitor la un caz de supradozaj intenționat care este posibil să fi implicat o doză de până la 264 mg, pacientul a prezentat alterarea stării mentale, agitație și comportament agresiv, și a existat recuperare fără sechele. Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele cauzate de perampanel ar putea 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 α -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. 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.

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

Eficacitatea Fycompa în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu terapie adjunctivă cu durata de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au suferit 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 luat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de Fycompa 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de Fycompa 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 Fycompa.

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 Fycompa 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. 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 eficace decât placebo, ca tratament adiunctiv 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 Fycompa 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.

Extensia studiului în regim deschis

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate 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 (≥ 1 an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Alimentele nu afectează gradul de absorbție, dar micșorează viteza de absorbție. În cazul administrării împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime sunt scăzute și întârziate cu 2 ore comparativ cu administrarea în condiții à jeun.

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 oxidativă primară este mediată de CYP3A4, conform rezultatelor studiilor *in vitro* care au utilizat sisteme enzimice recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani. Totuși, modul de metabolizare nu a fost complet elucidat și nu poate fi exclusă existența și a altor căi metabolice. 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 vârstnici sănătoși, 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în fecale. În urină și 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 CYP3A, valoarea medie a $t_{1/2}$ a fost de 25 ore.

Linearitate/non-linearitate

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice ale perampanelului au crescut direct proporțional cu dozele administrate în intervalul dintre 2 și 12 mg. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, 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 subiecții echivalenți din grupul de control, iar la subiecții 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 subiecții 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.

Sexul

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 17% mai mic la femei (0,605 l/h) decât la bărbați (0,730 l/h).

Vârșnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, având vârste cuprinse între 12 și 74 ani, care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe semnificative între această populație și populația generală.

Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30 μmol/l) a avut un ușor efect inhibitor asupra CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimatice 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 CYP2B6 (30 μmol/l) și CYP3A4/5 (≥ 3 μmol/l), din rândul sistemelor enzimatice 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 ale expunerii 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 maximul 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 datorită 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 preclinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a condus la semne clinice ale SNC datorită proprietăților farmacologice și la scăderea greutății 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

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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

Pachete de 7, 28 și 84

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie
tel: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză monohidrat 147,0 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fycompa este indicat pentru terapia adjuvantă a crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici cu vârsta de 12 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și adolescenți

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, înainte de culcare.

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.

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/zi, 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.

La oprirea tratamentului cu Fycompa, doza trebuie scăzută treptat (vezi pct. 4.4).

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 iau medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care iau 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 ședinte 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea perampanelului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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. Pentru a vă asigura că pacientul primește întreaga doză, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

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 datorat perampanelului.

Prin urmare, pacienții 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.

Tulburări ale sistemului nervos

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

Contraceptive orale

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).

Oprirea tratamentului

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound (vezi pct. 4.2). Totuși, datorită timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmaticice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

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

Au fost raportate cazuri de agresivitate, acestea fiind dependente de doză întrucât au fost raportate mai frecvent la doze mai mari. Majoritatea acestor evenimente au fost de intensitate mică sau moderată și au s-au remis spontan sau în urma ajustării dozei. Totuși, în unele cazuri, agresivitatea raportată a fost severă, ceea ce a condus la întreruperea tratamentului. Prin urmare, trebuie urmată schema de dozare (vezi pct. 4.2) și trebuie luată în considerare o scădere a dozei în cazul în care simptomele de agresivitate persistă.

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 CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienții li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor 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. 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. 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 intrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmaticice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

Monoterapie

Între 2% și 6.5% dintre pacienții la care se administrează perampanel în cadrul studiilor clinice nu au mai prezentat crize convulsive în ultimele 28 zile de tratament, comparativ cu 0% -1,7% în cazul placebo. Nu sunt disponibile date privind efectele opririi administrării tratamentului concomitent cu

medicamente antiepileptice, în scopul inițierii monoterapiei cu perampanel.

Fycompa conține lactoză, prin urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei-galactozei 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 enzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

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 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 (doze de până la 12 mg/zi) și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice și în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazată pe trei studii de fază 3 cumulate. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

AE coadministrat	Influența AE asupra concentrației Fycompa	Influența Fycompa asupra concentrației AE
Carbamazepină	Scădere de 66%	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 50%	creștere de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nicio influență	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 50%	Nicio influență
Topiramat	scădere de 20%	Nicio influență
Acid valproic	Nicio influență	scădere <10%
Zonisamidă	Nicio influență	Nicio influență

5) Metabolitul activ monohidroxycarbamazepină nu a fost evaluat.

S-a constatat că unele medicamente antiepileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) cresc clearance-ul perampanelului și, în consecință, scad concentrațiile plasmatiche de perampanel.

Carbamazepina, un inductor enzimatic potent cunoscut, a scăzut concentrațiile de perampanel cu două treimi în cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși.

Un rezultat similar a fost observat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate Clearance-ul total al Fycompa a crescut prin administrarea carbamazepinei (de 3 ori), fenitoinii (de 2 ori) și 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.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat Fycompa în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, 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).

În cadrul analizei populaționale de farmacocinetică pentru epilepsie, 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 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 CYP3A) datorată 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. 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 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 CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă. Inhibitorii potenți ai altor izoforme ale citocromului P450 pot, de asemenea, să crească concentrațiile perampanelului.

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 medicamentoase numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe notabile între această populație și populația generală.

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.

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 o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și 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 primit perampanel, dintre care 1174 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.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului: în studiile clinice controlate de fază 3, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7%, 4,2% și 13,7% 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% 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 condus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

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. Analiza inițială s-a făcut luându-se în considerare toate reacțiile adverse apărute în urma tratamentului (RAAT) în studiile de fază 3, dublu-orb, referitoare la epilepsie, care au apărut la $\geq 2\%$ dintre pacienții grupului la care s-a administrat Fycompa. Au fost, de asemenea, luate în considerare următoarele: rate ale incidenței mai mari decât în cazul placebo; severitate, gravitate și rate de oprire a tratamentului datorată reacțiilor adverse; analize ale expunerii și relației doză-răspuns; și concordanța cu profilul farmacologic al Fycompa. Au fost luate în considerare și acele RAAT care au apărut cu o frecvență mai scăzută și au întrunit aceleași criterii cu RAAT cu frecvență mai mare. 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/10000$).

Doza de 2 mg/zi nu a fost inclusă în această evaluare deoarece nu este considerată a fi o doză eficientă, iar frecvența de apariție a RAAT în acel grup de dozare au fost în general comparabile cu cele din grupul cu placebo, sau chiar mai mici.

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar Creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări gastro-intestinale		Greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate
Tulburări generale		Tulburări de mers Oboseală
Investigații diagnostice		Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi accidentale

Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 143 adolescenți, este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți să fie similare cu cele observate la adulți.

4.9 Supradozaj

Experiența clinică referitoare la supradozajul cu perampanel la om este limitată. Conform unui raport referitor la un caz de supradozaj intenționat care este posibil să fi implicat o doză de până la 264 mg, pacientul a prezentat alterarea stării mentale, agitație și comportament agresiv, și a existat recuperare fără sechele. Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele cauzate de perampanel ar putea 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 α -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. 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.

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

Eficacitatea Fycompa în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu terapie adjunctivă cu durata de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au suferit 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 luat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de Fycompa 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de Fycompa 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 Fycompa.

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 Fycompa 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. 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 eficace decât placebo, ca tratament adiunctiv 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 Fycompa 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.

Extensia studiului în regim deschis

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate 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 (≥ 1 an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Alimentele nu afectează gradul de absorbție, dar micșorează viteza de absorbție. În cazul administrării împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime sunt scăzute și întârziate cu 2 ore comparativ cu administrarea în condiții à jeun.

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 oxidativă primară este mediată de CYP3A4, conform rezultatelor studiilor *in vitro* care au utilizat sisteme enzimice recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani. Totuși, modul de metabolizare nu a fost complet elucidat și nu poate fi exclusă existența și a altor căi metabolice. 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 vârstnici sănătoși, 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în fecale. În urină și 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 CYP3A, valoarea medie a $t_{1/2}$ a fost de 25 ore.

Linearitate/non-linearitate

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice ale perampanelului au crescut direct proporțional cu dozele administrate în intervalul dintre 2 și 12 mg. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, 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 subiecții echivalenți din grupul de control, iar la subiecții 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 subiecții 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.

Sexul

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 17% mai mic la femei (0,605 l/h) decât la bărbați (0,730 l/h).

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, având vârste cuprinse între 12 și 74 ani, care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe semnificative între această populație și populația generală.

Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30 μmol/l) a avut un ușor efect inhibitor asupra CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimatice 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 CYP2B6 (30 μmol/l) și CYP3A4/5 (≥ 3 μmol/l), din rândul sistemelor enzimatice 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 ale expunerii 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 datorită 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 preclinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a condus la semne clinice ale SNC datorită proprietăților farmacologice și la scăderea greutății 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

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxipropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fier (E172)

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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

Pachete de 7, 28 și 84

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie
tel: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fycompa 12 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perampanel 12 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat de 12 mg conține lactoză monohidrat 145,0 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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 este indicat pentru terapia adjuvantă a crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici cu vârsta de 12 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și adolescenți

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, înainte de culcare.

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.

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/zi, 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.

La oprirea tratamentului cu Fycompa, doza trebuie scăzută treptat (vezi pct. 4.4).

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 iau medicamente antiepileptice (AE) care induc metabolizarea perampanelului, 1 săptămână pentru pacienții care iau 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 ședinte 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea perampanelului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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. Pentru a vă asigura că pacientul primește întreaga doză, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

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 datorat perampanelului.

Prin urmare, pacienții 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.

Tulburări ale sistemului nervos

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

Contraceptive orale

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).

Oprirea tratamentului

Se recomandă ca oprirea tratamentului să se facă treptat pentru a scădea la minim posibilitatea de apariție a crizelor convulsive de rebound (vezi pct. 4.2). Totuși, datorită timpului său lung de înjumătățire și ritmului lent de scădere ulterioară a concentrațiilor plasmaticice, tratamentul cu perampanel poate fi întrerupt brusc dacă este absolut necesar.

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

Au fost raportate cazuri de agresivitate, acestea fiind dependente de doză întrucât au fost raportate mai frecvent la doze mai mari. Majoritatea acestor evenimente au fost de intensitate mică sau moderată și au s-au remis spontan sau în urma ajustării dozei. Totuși, în unele cazuri, agresivitatea raportată a fost severă, ceea ce a condus la întreruperea tratamentului. Prin urmare, trebuie urmată schema de dozare (vezi pct. 4.2) și trebuie luată în considerare o scădere a dozei în cazul în care simptomele de agresivitate persistă.

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 CYP3A

Ratele de răspuns înregistrate după administrarea concomitentă a perampanelului în doze fixe au fost mai scăzute atunci când pacienții li s-au administrat medicamente antiepileptice inductoare ale enzimelor 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. 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. 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 intrerupe administrarea unui medicament cu efect inductor sau inhibitor al citocromului P450, deoarece concentrațiile plasmaticice ale perampanelului pot crește sau scădea; poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de perampanel.

Monoterapie

Între 2% și 6.5% dintre pacienții la care se administrează perampanel în cadrul studiilor clinice nu au mai prezentat crize convulsive în ultimele 28 zile de tratament, comparativ cu 0% -1,7% în cazul placebo. Nu sunt disponibile date privind efectele opririi administrării tratamentului concomitent cu

medicamente antiepileptice, în scopul inițierii monoterapiei cu perampanel.

Fycompa conține lactoză, prin urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei-galactozei 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 enzimelor UGT (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

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 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 (doze de până la 12 mg/zi) și alte medicamente antiepileptice (AE) au fost evaluate în cadrul unor studii clinice și în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică bazată pe trei studii de fază 3 cumulate. Efectele acestor interacțiuni asupra concentrației medii la starea de stabilitate sunt prezentate în următorul tabel.

AE coadministrat	Influența AE asupra concentrației Fycompa	Influența Fycompa asupra concentrației AE
Carbamazepină	Scădere de 66%	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 50%	creștere de 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nicio influență	Nicio influență
Fenitoină	Scădere de 50%	Nicio influență
Topiramat	scădere de 20%	Nicio influență
Acid valproic	Nicio influență	scădere <10%
Zonisamidă	Nicio influență	Nicio influență

6) Metabolitul activ monohidroxicarbazepină nu a fost evaluat.

S-a constatat că unele medicamente antiepileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) cresc clearance-ul perampanelului și, în consecință, scad concentrațiile plasmatiche de perampanel.

Carbamazepina, un inductor enzimatic potent cunoscut, a scăzut concentrațiile de perampanel cu două treimi în cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși.

Un rezultat similar a fost observat în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale la care s-a administrat perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate Clearance-ul total al Fycompa a crescut prin administrarea carbamazepinei (de 3 ori), fenitoinii (de 2 ori) și 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.

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

În cadrul analizei populaționale de farmacocinetică pentru epilepsie, 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 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 CYP3A) datorată 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. 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 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 CYP3A având un timp de înjumătățire mai mare decât al ketoconazolului sau atunci când inhibitorul este administrat pe o perioadă de timp mai lungă. Inhibitorii potenți ai altor izoforme ale citocromului P450 pot, de asemenea, să crească concentrațiile perampanelului.

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 medicamentoase numai la adulți.

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe notabile între această populație și populația generală.

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.

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 o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și 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 primit perampanel, dintre care 1174 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.

Reacții adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului: în studiile clinice controlate de fază 3, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,7%, 4,2% și 13,7% 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% 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 condus la oprirea tratamentului au fost amețelile și somnolența.

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. Analiza inițială s-a făcut luându-se în considerare toate reacțiile adverse apărute în urma tratamentului (RAAT) în studiile de fază 3, dublu-orb, referitoare la epilepsie, care au apărut la $\geq 2\%$ dintre pacienții grupului la care s-a administrat Fycompa. Au fost, de asemenea, luate în considerare următoarele: rate ale incidenței mai mari decât în cazul placebo; severitate, gravitate și rate de oprire a tratamentului datorată reacțiilor adverse; analize ale expunerii și relației doză-răspuns; și concordanța cu profilul farmacologic al Fycompa. Au fost luate în considerare și acele RAAT care au apărut cu o frecvență mai scăzută și au întrunit aceleași criterii cu RAAT cu frecvență mai mare. 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/10000$).

Doza de 2 mg/zi nu a fost inclusă în această evaluare deoarece nu este considerată a fi o doză eficientă, iar frecvența de apariție a RAAT în acel grup de dozare au fost în general comparabile cu cele din grupul cu placebo, sau chiar mai mici.

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar Creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice		Agresivitate Furie Anxietate Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Somnolență	Ataxie Disartrie Tulburări de echilibru Iritabilitate
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări gastro-intestinale		Greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate
Tulburări generale		Tulburări de mers Oboseală
Investigații diagnostice		Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi accidentale

Copii și adolescenți

Conform unei baze de date obținute din studii clinice efectuate cu participarea a 143 adolescenți, este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți să fie similare cu cele observate la adulți.

4.9 Supradozaj

Experiența clinică referitoare la supradozajul cu perampanel la om este limitată. Conform unui raport referitor la un caz de supradozaj intenționat care este posibil să fi implicat o doză de până la 264 mg, pacientul a prezentat alterarea stării mentale, agitație și comportament agresiv, și a existat recuperare fără sechele. Nu este disponibil un antidot specific pentru efectele perampanelului. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Având în vedere timpul său de înjumătățire lung, efectele cauzate de perampanel ar putea 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 α -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. 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.

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

Eficacitatea Fycompa în tratamentul crizelor convulsive parțiale a fost stabilită cu ajutorul a trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu terapie adjunctivă cu durata de 19 săptămâni, la pacienți adolescenți și adulți. Pacienții au suferit 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 luat concomitent două sau trei AE, cu sau fără stimulare vagală concomitentă.

Două studii (studiile 304 și 305) au comparat dozele de Fycompa 8 și 12 mg/zi cu placebo, iar al treilea studiu (studiul 306) a comparat dozele de Fycompa 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 Fycompa.

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 Fycompa 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. 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 eficace decât placebo, ca tratament adiunctiv 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 Fycompa 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.

Extensia studiului în regim deschis

97% dintre pacienții care au participat la studiile randomizate 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 (≥ 1 an). Doza zilnică medie a fost de 10,05 mg.

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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Perampanelul este absorbit rapid după administrarea orală, fără să existe dovezi de metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Alimentele nu afectează gradul de absorbție, dar micșorează viteza de absorbție. În cazul administrării împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime sunt scăzute și întârziate cu 2 ore comparativ cu administrarea în condiții à jeun.

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 oxidativă primară este mediată de CYP3A4, conform rezultatelor studiilor *in vitro* care au utilizat sisteme enzimice recombinante umane CYP și microsomi hepatici umani. Totuși, modul de metabolizare nu a fost complet elucidat și nu poate fi exclusă existența și a altor căi metabolice. 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 vârstnici sănătoși, 30% din doza radioactivă recuperată a fost regăsit în urină și 70% în fecale. În urină și 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 CYP3A, valoarea medie a $t_{1/2}$ a fost de 25 ore.

Linearitate/non-linearitate

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice ale perampanelului au crescut direct proporțional cu dozele administrate în intervalul dintre 2 și 12 mg. În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, 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 subiecții echivalenți din grupul de control, iar la subiecții 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 subiecții 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.

Sexul

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi, în cadrul unor studii clinice controlate față de placebo, clearance-ul perampanelului a fost cu 17% mai mic la femei (0,605 l/h) decât la bărbați (0,730 l/h).

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu crize convulsive parțiale, având vârste cuprinse între 12 și 74 ani, care au primit perampanel în doze de până la 12 mg/zi în cadrul unor studii clinice placebo controlate, nu a fost constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra clearance-ului perampanelului.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți adolescenți incluși în studii clinice de fază 3, nu au fost observate diferențe semnificative între această populație și populația generală.

Studii referitoare la interacțiuni medicamentoase

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Inhibarea enzimelor responsabile pentru metabolizarea medicamentelor

În microsomiile hepatice umane, perampanelul (30 μmol/l) a avut un ușor efect inhibitor asupra CYP2C8 și UGT1A9, din rândul sistemelor enzimatice 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 CYP2B6 (30 μmol/l) și CYP3A4/5 (≥ 3 μmol/l), din rândul sistemelor enzimatice 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 ale expunerii 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 datorită 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 preclinice au evidențiat faptul că perampanelul nu este genotoxic și nu are potențial carcinogenic. Administrarea dozelor maxime tolerate la șobolani și maimuțe a condus la semne clinice ale SNC datorită proprietăților farmacologice și la scăderea greutății 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

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxipropilceluloză cu substituție redusă

Povidonă K-29/32

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu (E470b)

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

2 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

Pachete de 7, 28 și 84

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie
tel: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <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**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Marea Britanie

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

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului.

CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 7 de 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

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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA 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 Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fycompa 2 mg

**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 și 84 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

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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA 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 Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fycompa 4 mg

**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 și 84 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

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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA 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 Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fycompa 6 mg

**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 și 84 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

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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA 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 Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fycompa 8 mg

**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 și 84 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

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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA 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 Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fycompa 10 mg

**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 și 84 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

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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA 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 Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fycompa 12 mg

**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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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
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.

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 pentru tratamentul anumitor forme de epilepsie la persoanele cu vârste de 12 ani sau peste.

- 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).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Fycompa

Nu luați Fycompa:

- dacă sunteți alergic la perampanel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

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

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

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

- 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 se poate datora bolii dumneavoastră.
- Este posibil ca Fycompa să vă cauzeze un comportament agresiv.

Dacă se întâmplă oricare din aceste lucruri, 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.

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

Fycompa nu este recomandat la copiii cu vârste sub 12 ani Siguranța și eficacitatea utilizării acestuia nu sunt încă cunoscute pentru această grupă de vârstă.

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 ar putea 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 ar putea 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 ar putea fi nevoie ca doza dumneavoastră să fie ajustată.
- Contraceptive orale (cunoscute și sub denumirea de contraceptive hormonale) 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 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 medicul 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.

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

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.

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. Pentru a vă asigura că luați întreaga doză, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

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 și comportament agresiv.

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

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 (crizele 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 (somniaolență sau picoteală)

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

- creșterea sau scăderea apetitului pentru alimente, 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

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

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 fier (E172), oxid roșu de fier (E172)

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

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

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

Comprimat de 10 mg: Oxid galben de fier (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

Comprimat de 2 mg: acest medicament se prezintă sub formă de comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare portocalie, având inscripționat textul „E275” pe o față și „2” pe cealaltă față.

Comprimat de 4 mg: acest medicament se prezintă sub formă de comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare roșie, având inscripționat textul „E277” pe o față și „4” pe cealaltă față.

Comprimat de 6 mg: acest medicament se prezintă sub formă de comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare roz, având inscripționat textul „E294” pe o față și „6” pe cealaltă față.

Comprimat de 8 mg: acest medicament se prezintă sub formă de comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare mov, având inscripționat textul „E295” pe o față și „8” pe cealaltă față.

Comprimat de 10 mg: acest medicament se prezintă sub formă de comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare verde, având inscripționat textul „E296” pe o față și „10” pe cealaltă față.

Comprimat de 12 mg: acest medicament se prezintă sub formă de comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albastră, având inscripționat textul „E297” pe o față și „12” pe cealaltă față.

Fycompa este furnizat în pachete de:

comprimat de 2 mg – pachet de 7

comprimat de 4 mg – pachete de 7, 28 și 84

comprimat de 6 mg – pachete de 7, 28 și 84

comprimat de 8 mg – pachete de 7, 28 și 84

comprimat de 10 mg – pachete de 7, 28 și 84

comprimat de 12 mg – pachete de 7, 28 și 84

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Marea Britanie
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

Fabricantul

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Marea Britanie

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

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 800 158 58

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34
(Belgique/Belgien)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 44 (0)845 676 1400
Великобритания (Обединеното кралство)

Magyarország

Eisai Ltd.
Tel.: +44 (0)845 676 1400
Egyesült Királyság

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Malta

Eisai Ltd. Tel: +44 (0)845 676 1400
United Kingdom

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)845 676 1400
(Ühendkuningriik)

Österreich

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

Ελλάδα

Eisai Ltd.
Τηλ: +44 (0)845 676 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: +44 (0)845 676 1400
(Wielka Brytania)

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Eisai Ltd.
Τηλ: +44 (0)845 676 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)845 676 1400
(Anglija)

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. +44 (0)845 676 1400
(Jungtinė Karalystė)

Portugal

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

România

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)845 676 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)845 676 1400
(Velika Britanija)

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

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>