

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 2 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg perampanel filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 78,5 mg laktóz-monohidrát 2 mg-os tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Narancssárga, kerek, mindkét oldalán domború tabletta, egyik oldalán „E275”, másik oldalán „2” mélynyomású felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fycompa a 12 éves kort betöltött epilepsziás betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak adjuváns kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Fycompa-t a hatásosság és tolerálhatóság közötti optimális egyensúly elérése érdekében a beteg egyéni reagálásától függően titrálni kell.

A perampanelt szájon át, naponta egyszer, lefekvés előtt kell bevenni.

A perampanel 4-12 mg-os adagokban hatásosnak bizonyult a parciális görcsrohamok kezelésében.

A Fycompa-val végzett kezelést napi 2 mg-os adaggal kell kezdeni. A klinikai választól és a toleranciától függően az adag napi 4-8 mg-os fenntartó adagra emelhető, napi 2 mg-os lépésekben. A napi 8 mg-os dózis mellett észlelhető egyéni klinikai választól és toleranciától függően az adag 2 mg-os lépésekben napi 12 mg-ig emelhető. Azoknál a betegeknél, akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek nem rövidítik meg a perampanel felezési idejét (lásd 4.5 pont), a dózisémelések között legalább 2 hétnek kell eltelnie. Azoknál a betegeknél, akik a perampanel felezési idejét megrövidítő gyógyszereket (lásd 4.5 pont) szednek egyidejűleg, a dózisémelések között legalább egy hétnek kell eltelnie.

A Fycompa leállításkor a dózist fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Egyszeri kihagyott adag: Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a betegnek várnia kell, és a következő esedékes dózist kell bevennie.

Amennyiben több dózis maradt ki a felezési idő 5-szörösénél (3 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat nem szedő, és 1 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat (anti-epileptic drugs, AED) szedő betegek esetében (lásd 4.5 pont)) rövidebb, folyamatos időszak során, megfontolandó a kezelés újrakezdése az utolsó dózisszinttel kezdve.

Ha a felezési idő több mint 5-szörösét kitevő, folyamatos időszakban hagyta ki a beteg a perampanel szedését, a kezdő dózissra vonatkozó, fentebb megadott javaslatokat kell követni.

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

A Fycompa-val epilepsziában végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen állapítani, eltérően reagálnak-e a kezelésre a fiatalabb vizsgálati személyekhez képest. Kilencszázöt, (nem epilepszia javallatban végzett kettős-vak vizsgálatok során) perampanellel kezelt idős betegre vonatkozó biztonságossági adatok elemzése nem mutatott az életkorral összefüggő különbségeket a biztonságossági profilban. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a perampanel-expozícióban nincsenek az életkorral összefüggő eltérések, az eredmények arra utalnak, hogy idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A perampanelt idős betegek esetében óvatosan, az egyidejűleg több gyógyszert szedő betegeknél lehetséges gyógyszerkölcsonhatásokat figyelembe véve kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy haemodialysisben részesülő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis emelését a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell végezni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adagolást napi 2 mg-mal lehet kezdeni. A dózist legfeljebb 2 hetente, a tolerálhatóságtól és a hatásosságtól függően 2 mg-os lépésekben kell emelni.

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a perampanel dózisa nem haladhatja meg a 8 mg-ot.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek

A perampanel biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fycompa-t egyszeri orális dózisban, lefekvéskor kell bevenni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. A tablettákat nem szabad összerágni, porrá törni vagy kettéosztani. A tablettákat nem lehet pontosan elfelezni, mivel nincs rajtuk törővonal. Annak biztosítása érdekében, hogy a beteg a teljes dózist megkapja, a tablettát egészben, szétrágás és porrá törés nélkül kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Beszámoltak arról, hogy a különböző javallatok miatt antiepileptikumokkal kezelt betegek között suicid gondolatok és viselkedés fordult elő. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok meta-analízise szintén az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kockázatának enyhe növekedését mutatta. A kockázat mechanizmusa nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok alapján a perampanel okozta kockázatnövekedés lehetősége nem zárható ki. Ezért a betegeknél az öngyilkossági gondolatokra és viselkedésre utaló jeleket ellenőrizni kell, és meg kell fontolni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondozóikat) tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés tünetei jelentkeznek.

Idegrendszeri zavarok

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.7 pont).

Orális fogamzásgátlók

A Fycompa napi 12 mg-os adagokban csökkentheti a progesztatív szereket tartalmazó hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért ilyen esetekben a fogamzásgátlás valamilyen egyéb, nem hormonális formája javasolt a Fycompa alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A kezelés vége

A visszacsapási görcsrohamok kialakulási esélyének minimalizálása érdekében a gyógyszer fokozatos megvonása javasolt (lásd 4.2 pont). A hosszú felezési idő és az ennek betudható lassú plazmakoncentráció-csökkenés miatt azonban a perampanelt hirtelen is abba lehet hagyni, ha ez feltétlenül szükséges.

Elesés

Fokozottabbnak tűnik az elesés kockázata, különösen az idős betegek esetében. Az ennek hátterében álló ok azonban nem tisztázott.

Agresszív viselkedés

Perampanel-kezelésben részesülő betegeknél agresszív és ellenséges viselkedésről számoltak be. Klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegeknél magasabb dózisok mellett nagyobb gyakorisággal jelentettek agressziót, dühöt és ingerlékenységet. A jelentett események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és a betegek állapota spontán módon vagy a dózis módosítása után rendeződött. Ugyanakkor néhány betegnél (a perampanellel végzett klinikai vizsgálatok során <1%-ban) megfigyeltek mások bántalmazásával kapcsolatos gondolatokat, fizikai támadást, illetve fenyegető viselkedést. Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét arra, hogy azonnal értesítsenek egy egészségügyi szakembert, ha jelentős változást észlelnek a beteg hangulatában vagy viselkedésmintájában. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a perampanel dózisát csökkenteni kell, illetve súlyos tünetek esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést.

Abususpotenciál

Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében szerhasználat szerepel, és ilyen esetekben ellenőrizni kell a perampanel-abusus tüneteinek esetleges kialakulását.

Egyidejűleg alkalmazott CYP3A-induktor antiepileptikus gyógyszerek

A kezelés állandó adagban alkalmazott perampanellel történő kiegészítése után a válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg CYP3A-enziminduktor antiepileptikus gyógyszereket (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kaptak, mint az egyidejűleg nem enziminduktor antiepileptikus készítményekkel kezelt betegek esetében. Az 50%-os válaszarány enziminduktor antiepileptikumok egyidejű alkalmazása esetén a 4 mg-mal kezelt csoportban 23,0%, a 8 mg-mal kezelt csoportban 31,5%, a 12 mg-mal kezelt csoportban pedig 30,0% volt, amikor azonban nem enziminduktor antiepileptikummal együtt alkalmazták a perampanelt, akkor ez az arány 33,3%, 46,5%, illetve 50,0% volt. Ellenőrizni kell a betegeknél a terápiás választ, amikor az egyidejűleg alkalmazott nem enziminduktor antiepileptikus gyógyszerrel egy enziminduktor gyógyszerre váltanak, és viszont. Az egyéni klinikai választól és toleranciától függően egyszerre 2 mg-os adagokban lehet emelni vagy csökkenteni az dózist (lásd 4.2 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott (nem antiepileptikus) citokróm P450-serkentő vagy -gátló gyógyszerek

Citokróm P450-serkentő vagy -gátló szerek kezeléshez való hozzáadása vagy elhagyása esetén gondosan ellenőrizni kell a betegeknél a toleranciát és a klinikai választ, mivel a perampanel plazmaszintje csökkenhet vagy emelkedhet, ezért a perampanel dózisának megfelelő módosítására lehet szükség.

Monoterápia

A klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegek 2-6,5%-ánál sikerült rohammentességet elérni a kezelés utolsó 28 napjában, míg ez az arány a placebót szedők között 0-1,7% volt. Az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus gyógyszerek perampanel-monoterápia alkalmazása céljából történő megvonásáról nincsenek adatok.

A Fycompa laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Fycompa nem tekinthető a citokróm P450 és UGT enzimek erős serkentőjének vagy gátlójának (lásd 5.2 pont).

Oralis fogamzásgátlók

Olyan egészséges nők esetében, akik 12 mg Fycompa-t 21 napon át kaptak egy kombinált orális fogamzásgátlóval egyidejűleg, a Fycompa csökkentette a levonorgesztrel-expozíciót (az átlagos C_{max} - és AUC-értékek egyaránt 40%-kal csökkentek) (ez azonban napi 4 vagy 8 mg-os adag mellett nem volt megfigyelhető). Az etinilösztadiol AUC-értékeit a Fycompa 12 mg-os adagban nem befolyásolta, míg a C_{max} 18%-kal csökkent. Ezért a napi 12 mg Fycompa-t igénylő nőknél figyelembe kell venni a progeszteron tartalmú orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának lehetőségét, és esetükben további megbízható módszer (intrauterin eszköz (IUD), gumióvszer) alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A Fycompa és az egyéb antiepileptikumok közötti kölcsönhatások

A Fycompa (legfeljebb naponta egyszer 12 mg-os adagban) és egyéb antiepileptikumok közötti lehetséges kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során mérték fel, és három összesített, III. fázisú vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték. A következő táblázat foglalja össze ezeknek az interakcióknak az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációra gyakorolt hatását.

Együtt adott antiepileptikum	Az antiepileptikum hatása a Fycompa koncentrációjára	A Fycompa hatása az antiepileptikum koncentrációjára
Karbamazepin	Harmadára csökkenti	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klobazám	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klonazepám	Nincs hatás	Nincs hatás
Lamotrigin	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Levetiracetám	Nincs hatás	Nincs hatás
Oxkarbazepin	Felére csökkenti	35%-os emelkedés ¹⁾
Fenobarbitál	Nincs hatás	Nincs hatás
Fenitoin	Felére csökkenti	Nincs hatás
Topiramát	20%-os csökkenés	Nincs hatás
Valproinsav	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Zonisamid	Nincs hatás	Nincs hatás

1) A monohidroxi-karbazepin aktív metabolitot nem értékelték.

Bizonyos enziminduktorként ismert antiepileptikumokról (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kimutatták, hogy növelik a perampanel clearance-ét, és ennek következtében csökkentik a perampanel plazmakoncentrációját.

Az erős enziminduktorként ismert karbamazepin egy egészséges vizsgálati személyekkel végzett vizsgálat során kétharmadával csökkentette a perampanel-szintet.

Hasonló eredményt figyeltek meg egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek. A Fycompa teljes clearance-e emelkedett, amikor a metabolikus enzimek induktoraiként ismert karbamazepinnel (3-szoros emelkedés), fenitoinnal (2-szeres emelkedés) és oxkarbazepinnel (2-szeres emelkedés) együtt alkalmazták (lásd 5.2 pont). Ezt a hatást figyelembe kell venni, és kezelni kell, amikor ezeket az antiepileptikumokat beiktatják vagy elhagyják a beteg kezelési rendjéből.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a Fycompa a legmagasabb vizsgált perampanel dózis (12 mg/nap) mellett nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a klonazepám, a levetiracetám, a fenobarbitál, a fenitoin, a topiramát, a zonisamid, a karbamazepin, a klobazám, a lamotrigin és a valproinsav clearance-ét.

Az epilepsziás betegpopulációban végzett farmakokinetikai elemzés során megállapították, hogy a perampanel 26%-kal csökkenti az oxkarbazepin clearance-ét. Az oxkarbazepint a citoszolban található reduktáz enzim gyorsan metabolizálja a monohidroxi-karbazepin nevű aktív metabolittá. A perampanel monohidroxi-karbazepin koncentrációra gyakorolt hatása nem ismert.

A perampanelt a klinikai hatás eléréséig, az egyéb antiepileptikumoktól függetlenül kell adagolni.

A perampanel hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 6 mg 20 napon át) 13%-kal csökkentette a midazolám AUC-értékét. Magasabb Fycompa-adagok mellett nem zárható ki a midazolám (illetve egyéb érzékeny CYP3A-szubsztrátok) expozíciójának nagyobb mértékű csökkenése.

A citokróm P450-induktorok hatása a perampanel farmakokinetikájára

A citokróm P450 erős induktorai, például a rifampicin és az orbáncfű várhatóan csökkentik a perampanel koncentrációját. A felbamátról kimutatták, hogy csökkenti bizonyos gyógyszerek koncentrációját, és a perampanel koncentrációját is csökkentheti.

A citokróm P450-gátlók hatása a perampanel farmakokinetikájára

Egészséges alanyoknál a citokróm P450-gátló ketokonazol (naponta egyszer 400 mg, 10 napon át) 20%-kal növelte a Fycompa AUC-értékét és 15%-kal meghosszabbította a Fycompa felezési idejét (67,8 órára az 58,4 órához képest). Nem zárható ki a nagyobb mértékű hatás, amennyiben a perampanel a ketokonazolénál hosszabb felezési idejű CYP3A-gátlóval együtt adják, vagy ha az inhibitorral végzett kezelés hosszabb időtartamú. A citokróm P450 egyéb izoformáinak erős inhibitorai is növelhetik a perampanel koncentrációját.

Levodopa. Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 4 mg, 19 napon át) nem volt hatással a levodopa C_{max} - vagy AUC-értékére.

Alkohol

Egy egészséges személyekkel végzett farmakodinámiai interakciós vizsgálat során megállapították, hogy a perampanel éberséget és élénkséget igénylő feladatokra, például gépjárművezetésre gyakorolt hatása magának az alkoholnak a hatásaival additív vagy szuperadditív volt. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét (lásd 5.1 pont). Ezek a hatások akkor is megfigyelhetők, ha a Fycompa-t más központi idegrendszeri depresszánsal együtt alkalmazzák.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek esetében végeztek.

Serdülő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok populációs farmakokinetikai elemzése során nem volt a serdülő populáció és az általános populáció között észlelhető különbség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, illetve fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Fycompa alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében csak akkor javasolt, ha ez egyértelműen szükséges.

Terhesség

A perampanel terhes nőknél történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhesség kimenetele) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek patkányok és nyulak esetében nem mutattak semmilyen teratogén hatást, de patkányoknál toxikus anyai dózisok mellett embriotoxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A Fycompa alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Szoptatás

Laktáló patkányokon végzett vizsgálatok a perampanel és/vagy metabolitjai tejben való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a perampanel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A Fycompa alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során nagy adagok mellett (30 mg/kg) a nőstény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztrozus-ciklust figyeltek meg, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenységre nem gyakorolt hatást a perampanel (lásd 5.3 pont). A perampanel emberi termékenységre gyakorolt hatását nem állapították meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fycompa közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára javasolt, hogy ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek bonyolult gépeket, és ne végezzenek potenciálisan veszélyes egyéb tevékenységeket, amíg ki nem derül, hogy esetükben befolyásolja-e a perampanel az ilyen feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összes kontrollos és nem kontrollos, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok során 1639 személy kapott perampanelt, közülük 1174 beteget 6 hónapig, 703 beteget pedig 12 hónapnál hosszabb ideig kezeltek.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások: Kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások gyakorisága a perampanel ajánlott, napi 4 mg-os, 8 mg-os és 12 mg-os adagjának szedésére randomizált betegek esetében rendre 1,7%, 4,2% és 13,7% volt, a placebo szedésére randomizált betegekénél pedig 1,4%. A gyógyszer elhagyásához leggyakrabban (a teljes perampanel-csoportban legalább 1%-os gyakorisággal, és a placebo melletti gyakoriságnál nagyobb arányban) vezető mellékhatás a szédülés és a somnolentia volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a Fycompa-val végzett összes klinikai vizsgálat biztonságossági adatbázisának áttekintése alapján azonosított mellékhatások vannak felsorolva, szervrendszer és gyakoriság szerint. A kezdeti áttekintés során figyelembe vették az epilepszia javallatban végzett kettős-vak, III. fázisú vizsgálatok során észlelt, a kezelésből eredően fellépett összes olyan nemkívánatos eseményt (treatment emergent adverse events, TEAE), amely a teljes Fycompa-csoportba tartozó betegek legalább 2%-ánál előfordult. Szintén figyelembe vették az alábbiakat: placebo mellett észleltnél magasabb előfordulási arány; erősség, súlyosság, illetve a gyógyszeresedés abbahagyási gyakorisága a nemkívánatos események miatt; az expozíció és a dózis-válasz elemzése; valamint a Fycompa farmakológiájának való megfelelés. Azokat a TEAE-ket, amelyek alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, de megfeleltek a gyakrabban előforduló TEAE-k kritériumainak, szintén figyelembe vették. A mellékhatások osztályozása a következő rendszer szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

A napi 2 mg-os dózist ebbe a felmérésbe azért nem vették bele, mert nem tekintik hatékony dózissnak, és a TEAE-k gyakorisága ebben a dóziscsoportban általában hasonló volt placebo-csoportéhoz vagy alacsonyabb volt annál.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy Fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek		Agresszió Düh Szorongás Zavart tudatállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Somnolentia	Ataxia Dysathria Egyensúlyzavarok Ingerlékenység
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás
Általános tünetek		Járászavar Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés

Gyermekek

A klinikai vizsgálatok 143 serdülőt tartalmazó adatbázisa szerint a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága serdülők esetében várhatóan megegyezik a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A perampanel túladagolására vonatkozóan kevés a humán klinikai tapasztalat. Beszámoltak egy olyan szándékos túladagolásról, amely akár 264 mg-os dózist is eredményezhetett. Ennek következtében megváltozott mentális státusz, izgatottság és agresszív viselkedés fordult elő a betegnél, ami maradványtünet nélkül rendeződött. A perampanel hatásainak nincs specifikus ellenszere. Általános szupportív kezelés javallt, amely magában foglalja az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a perampanel által okozott hatások hosszabb ideig fennmaradhatnak. Az alacsony renalis clearance miatt nem valószínű, hogy bizonyos beavatkozások, például a forszírozott diuresis, a dialysis vagy a haemoperfuzió hasznosak lennének.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC-kód: N03AX22

Hatásmechanizmus

A perampanel az adott gyógyszer-csoport első képviselője, a poszt-szinaptikus neuronokon található α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) glutamát-receptor szelektív, nem kompetitív antagonistája. A glutamát az elsődleges excitátoros neurotranszmitter a központi idegrendszerben, és szerepet játszik a neuronok túlstimulálása okozta számos neurológiai betegségben. Vélhetően az AMPA-receptorok glutamát általi aktiválása felelős az agyban zajló legtöbb gyors excitátoros szinaptikus átvitelért. *In vitro* vizsgálatok során a perampanel nem mutatott versengést az AMPA-val az AMPA-receptorhoz való kötődésben, de a nem kompetitív AMPA-receptor antagonisták leszorították a perampanel a kötődésből, ami azt mutatja, hogy a perampanel az AMPA-receptor nem kompetitív antagonistája. *In vitro* a perampanel gátolta az AMPA által indukált intracelluláris kalciumszint-növekedést (az N-metil-D-aszpartát-indukált növekedést azonban nem). *In vivo* a perampanel jelentősen megnyújtotta a görcsroham latenciát egy AMPA által indukált görcsroham-modellben.

A perampanel emberben kifejtett antiepileptikus hatásának pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A parciális görcsrohamok terén végzett 3 hatásossági vizsgálat során összegyűjtött adatok alapján egy farmakokinetikai-farmakodinámiás (hatásossági) elemzést végeztek. A perampanel-expozíció összefüggést mutat a görcsrohamok gyakoriságának csökkenésével.

Pszichomotoros teljesítmény. Egészséges önkénteseknél 8 mg-os és 12 mg-os egyszeri és többszöri dózisok dózisfüggő módon károsították a pszichomotoros teljesítményt. A perampanel összetett feladatokra, például a gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatásai az alkohol károsító hatásaival additívak vagy szuperadditívak voltak. A pszichomotoros teljesítmény vizsgálatának eredményei a perampanel adagolásának abbahagyását követő 2 héten belül visszatértek a kiindulási értékekre.

Kognitív funkció. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, melynek során standard értékelések sorával vizsgálták a perampanel éberségre és memóriára gyakorolt hatásait, a perampanel egyszeri és többszöri, legfeljebb napi 12 mg-os adagjai után nem észlelték a perampanel ilyen hatásait.

Éberség és hangulat. Az éberségi szint (élénkség) dózisfüggő mértékben csökkent olyan egészséges önkéntesek esetében, akiknek napi 4-12 mg perampanel adagot adtak. A hangulat csak napi 12 mg adagolását követően romlott. A hangulatváltozások kismértékűek voltak és az éberség általános csökkenését tükrözték. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása felerősítette az alkohol élénkségre és éberségre kifejtett hatásait is, valamint fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét.

Szív-elektrofiziológia. A perampanel naponta legfeljebb 12 mg-os adagokban adva nem nyújtotta meg a QTc-időt, valamint nem gyakorolt dózisfüggő vagy klinikailag jelentős hatást a QRS-időtartamra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három járulékos (adjunktív) terápiás, 19 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, többcentrumos, felnőttek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat során igazolták a Fycompa hatásosságát a parciális görcsrohamokban. A vizsgálati alanyoknak másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális görcsrohamaik voltak, amelyek nem voltak megfelelően uralhatók egy-három egyidejűleg szedett antiepileptikummal. Feltétel volt, hogy egy 6 hetes kiindulási időszakban a

vizsgálati alanyoknak több mint öt görcsrohamuk legyen 25 napot meg nem haladó rohammentes időszakkal. Ebben a három vizsgálatban a vizsgálati személyek epilepsziájának átlagos időtartama hozzávetőleg 21,06 év volt. A betegek 85,3-89,1%-a két-három antiepileptikumot szedett párhuzamosan, egyidejű nervus vagus stimulációval vagy anélkül.

Két vizsgálat (a 304-es és 305-ös vizsgálat) során a Fycompa napi 8 és 12 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval, a harmadik vizsgálat (a 306-os vizsgálat) során pedig a Fycompa napi 2, 4 és 8 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval. Egy 6 hetes kiindulási szakaszt követően, melyben meghatározták a randomizáció előtti kiindulási görcsroham-gyakoriságot, mindhárom vizsgálatban randomizálták a vizsgálati személyeket, és adagjukat a randomizált dóziséig titrálták. A titrálási szakaszban mindhárom vizsgálatban napi 2 mg-mal kezdték a kezelést, és a dózist hetente napi 2 mg-os lépésekben emelték a céldózis eléréséig. Tűrhetetlen nemkívánatos eseményeket tapasztaló vizsgálati személyek esetében a dózist változatlanul lehetett hagyni vagy csökkenteni lehetett a korábban tolerált dózissá. A titrálási szakaszt mindhárom vizsgálatban egy 13 hétig tartó fenntartó szakasz követte, melynek során a betegek továbbra is állandó adagban kapták a Fycompát.

Az összesített 50%-os reszponder arány a placebo esetében 19%, a 4 mg-os dózis esetében 29%, a 8 mg-os dózis esetében 35%, a 12 mg-os dózis esetében pedig 35% volt. A placebo-csoporthoz viszonyítva a napi 4 mg-os (306-os vizsgálat), napi 8 mg-os (304-es, 305-ös és 306-os vizsgálat), valamint a napi 12 mg-os (304-es és 305-ös vizsgálat) dózisú Fycompa-kezelés mellett statisztikailag szignifikáns hatást figyeltek meg a 28 napos (a kiindulási állapottól a kezelési szakaszig) görcsroham-gyakoriság csökkenését illetően. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel adjunktív kezelésként, 4 mg és 12 mg közötti adagban történő napi egyszeri adása ebben a populációban szignifikánsan hatásosabb a placebónál.

Placebo-kontrollos vizsgálatokból származó adatok azt igazolják, hogy a Fycompa 4 mg-os dózisának napi egyszeri alkalmazása mellett klinikailag jelentős javulás tapasztalható a rohamkontrollban, és ez az előny fokozódik, ha az adagot napi 8 mg-ra emelik. Az általános populációban a 12 mg-os dózis mellett nem volt észlelhető hatásosságbeli előny a 8 mg-os dózishoz viszonyítva. A 12 mg-os dózis mellett néhány olyan beteg esetében figyeltek meg előnyt, akik tolerálták a 8 mg-os dózist, de az erre adott klinikai válasz nem volt elégséges. A görcsrohamok gyakoriságában klinikailag jelentős csökkenést sikerült elérni placebóhoz képest már az adagolás második hetére, amikor a betegek elérték a napi 4 mg-os dózist.

Nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat

A randomizált vizsgálatokat teljesítő betegek kilencvenhét százaléka bevonásra került a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (n = 1186). A randomizált vizsgálat betegeit 16 hétre perampanel szedésére állították át, amit egy hosszú távú fenntartó időszak (≥1 év) követett. Az átlagos napi adag középértéke 10,05 mg volt.

A három pivotális, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatba 143, 12 és 18 év közötti serdülőt vontak be. A serdülők körében kapott eredmények a felnőtt populációban tapasztaltakhoz hasonlóak voltak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Fycompa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a terápiarezisztens epilepsziákban (lokalizációhoz kötött és életkorhoz kötött epilepszia szindrómák) (lásd 4.2 pont, serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perampanel farmakokinetikáját egészséges felnőtt vizsgálati személyek (18-79 éves életkor-tartomány), parciális görcsrohamokban szenvedő felnőttek és serdülők, Parkinson-kórban szenvedő felnőttek, diabeteses neuropathiában szenvedő felnőttek, sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek, valamint májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek esetében vizsgálták.

Felszívódás

Oralis alkalmazás után a perampanel azonnal felszívódik, kifejezett first-pass metabolizmus jele nélkül. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Ha étellel együtt alkalmazzák, akkor a plazmában kisebb csúcskoncentrációt ér el, és a csúcskoncentráció 2 órával később alakul ki, mint az éhgyomorra történő adagolás esetén.

Eloszlás

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a perampanel körülbelül 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel nem szubsztrátja vagy jelentős inhibitora az 1B1 és 1B3 szerves anion transzporter polipeptidnek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es szerves anion transzporternek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as szerves kation transzporternek (OCT), valamint a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztens protein (BCRP) efflux transzportereknek.

Biotranszformáció

A perampanel főként oxidáció és az azt követő glükuronidáció útján nagy mértékben metabolizálódik. Az elsődleges oxidatív metabolizmust rekombináns humán CYP enzimekkel és humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a CYP3A mediálja. Ugyanakkor a metabolizmus nem teljesen tisztázott, és egyéb anyagcsereutak nem zárhatók ki.

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel beadását követően perampanel-metabolitok csak nyomokban voltak megfigyelhetők a plazmában.

Elimináció

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel 8 egészséges, idős vizsgálati személynek történt beadása után a visszanyert radioaktivitás 30%-a volt kimutatható a vizeletben és 70%-a a székletben. A vizeletből és a székletből visszanyert radioaktivitás főként oxidatív és konjugált metabolitok keverékéből állt. Tizenkilenc fázis I vizsgálat során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzése során a perampanel átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 105 óra volt. Az erős CYP3A4-induktor karbamazepinnel együtt alkalmazva az átlagos felezési idő ($t_{1/2}$) 25 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges vizsgálati személyek esetében a perampanel plazmakoncentrációja a 2-12 mg-os dózistartományban egyenes arányban nőtt a beadott dózissal. Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, lineáris összefüggést állapítottak meg a dózis és a perampanel plazmakoncentrációja között.

Különleges betegpopulációk

Májkárosodás

A perampanel farmakokinetikáját 12, enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő (az enyhe májkárosodás Child-Pugh A, a közepes fokú Child-Pugh B stádiumnak felelt meg) vizsgálati személy esetében értékelték 1 mg-os egyszeri dózist követően, 12 egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező személlyel összehasonlítva. A nem kötött perampanel átlagos látszólagos clearance-e enyhe károsodásban szenvedő személyeknél 188 ml/perc volt a kontroll párjaik 338 ml/perces értékéhez képest, a közepes fokú károsodásban szenvedő személyeknél pedig 120 ml/perc volt a kontroll párjaik 392 ml/perces értékéhez képest. A $t_{1/2}$ hosszabb volt az enyhe fokú károsodásban (306 óra vs. 125 óra) és a közepes fokú károsodásban (295 óra vs. 139 óra) szenvedő betegeknél a hasonló adatokkal rendelkező egészséges személyekhez képest.

Vesekárosodás

A perampanel farmakokinetikáját illetően vesekárosodásban szenvedő betegeknél szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A perampanel eliminációja szinte kizárólag metabolizmus útján történik,

amit a metabolitok gyors kiválasztódása követ. A plazmában perampanel-metabolitok csak nyomokban figyelhetők meg. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 39 és 160 ml/perc közötti kreatinin-clearance-értékkel rendelkező betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-ét nem befolyásolta a kreatinin-clearance.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-e 17%-kal alacsonyabb volt nőknél (0,605 l/óra), mint férfiaknál (0,730 l/óra).

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 12 és 74 év közötti betegek bevonásával végeztek, az életkor nem gyakorolt jelentős hatást a perampanel clearance-ére.

Gyermekek

III. fázisú klinikai vizsgálatok serdülő betegeinek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során nem volt észlelhető különbség a serdülő populáció és az általános populáció között.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Gyógyszerinterakciók in vitro vizsgálata

Gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása

Humán májmikroszómákban a perampanel (30 µmol/l) a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2C8 és UGT1A9 enzimre fejtett ki gyenge gátló hatást.

Gyógyszermetabolizáló enzimek serkentése

A perampanelről megállapították, hogy tenyésztett humán májsejtekben pozitív kontrollokkal (köztük fenobarbitállal, rifampicinnel) összehasonlítva a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2B6 enzimre (30 µmol/l), valamint a CYP3A4/5 (≥3 µmol/l) enzimre fejt ki gyenge serkentő hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során a nőtény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg a maximálisan tolerálható dózis (30 mg/kg) mellett, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenysége nem gyakorolt hatást a perampanel.

A tejbe való kiválasztódást a 10. postpartum napon mérték patkányoknál. A szint egy óra elteltével tetőzött, és a plazmaszint 3,65-szeresének felelt meg.

Egy patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődéstudományi vizsgálatban toxikus anyai dózisok mellett kóros ellési és szoptatási körülményeket figyeltek meg, és az utódoknál emelkedett a halvaszületések száma. Az utódok viselkedése és reprodukciós fejlődése nem károsodott, de a fizikális fejlődés egyes paraméterei némi késést mutattak, ami valószínűleg a perampanel központi idegrendszerre gyakorolt farmakológiai alapú hatásainak következménye. A placentán való átjutás viszonylag csekély, a beadott dózis 0,09%-a vagy még kevesebb része volt kimutatható a magzatban.

A nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a perampanel nem volt genotoxikus, és nem rendelkezett karcinogén potenciállal. A maximálisan tolerálható adagok patkányoknak és majmoknak történő adása farmakológiai alapú központi idegrendszeri tüneteket és a vizsgálat végén mért csökkent testtömeget eredményezett. A klinikai patológiai vagy kórszövettani vizsgálatok során nem észleltek közvetlenül a perampanelnek tulajdonítható elváltozásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Alacsony szubsztituált hidroxipropil-cellulóz

Povidon K-29/32

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz 2910

Talkum

Makrogol 8000

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buborékcsomagolás

7 tablettát tartalmazó kiszerelés kizárólag az első adagolási hétre, 28 és 98 tablettát tartalmazó kiszerelés

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia
Tel: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 4 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg perampanel filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 157,0 mg laktóz-monohidrát 4 mg-os tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Piros, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E277”, másik oldalán „4” mélynyomású felirattal ellátott tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fycompa a 12 éves kort betöltött epilepsziás betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak adjuváns kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Fycompa-t a hatásosság és tolerálhatóság közötti optimális egyensúly elérése érdekében a beteg egyéni reagálásától függően titráltni kell.

A perampanelt szájon át, naponta egyszer, lefekvés előtt kell bevenni.

A perampanel 4-12 mg-os adagokban hatásosnak bizonyult a parciális görcsrohamok kezelésében.

A Fycompa-val végzett kezelést napi 2 mg-os adaggal kell kezdeni. A klinikai választól és a toleranciától függően az adag napi 4-8 mg-os fenntartó adagra emelhető, napi 2 mg-os lépésekben. A napi 8 mg-os dózis mellett észlelhető egyéni klinikai választól és toleranciától függően az adag 2 mg-os lépésekben napi 12 mg-ig emelhető. Azoknál a betegeknél, akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek nem rövidítik meg a perampanel felezési idejét (lásd 4.5 pont), a dózisémlések között legalább 2 hétnek kell eltelnie. Azoknál a betegeknél, akik a perampanel felezési idejét megrövidítő gyógyszereket (lásd 4.5 pont) szednek egyidejűleg, a dózisémlések között legalább egy hétnek kell eltelnie.

A Fycompa leállításkor a dózist fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Egyszeri kihagyott adag: Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a betegnek várnia kell, és a következő esedékes dózist kell bevennie.

Amennyiben több dózis maradt ki a felezési idő 5-szörösénél (3 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat nem szedő, és 1 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat (anti-epileptic drugs, AED) szedő betegek esetében (lásd 4.5 pont)) rövidebb, folyamatos időszak során, megfontolandó a kezelés újrakezdése az utolsó dózisszinttel kezdve.

Ha a felezési idő több mint 5-szörösét kitevő, folyamatos időszakban hagyta ki a beteg a perampanel szedését, a kezdő dózissra vonatkozó, fentebb megadott javaslatokat kell követni.

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

A Fycompa-val epilepsziában végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen állapítani, eltérően reagálnak-e a kezelésre a fiatalabb vizsgálati személyekhez képest. Kilencszázöt, (nem epilepszia javallatban végzett kettős-vak vizsgálatok során) perampanellel kezelt idős betegre vonatkozó biztonságossági adatok elemzése nem mutatott az életkorral összefüggő különbségeket a biztonságossági profilban. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a perampanel-expozícióban nincsenek az életkorral összefüggő eltérések, az eredmények arra utalnak, hogy idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A perampanelt idős betegek esetében óvatosan, az egyidejűleg több gyógyszert szedő betegeknél lehetséges gyógyszerkölcsonhatásokat figyelembe véve kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy haemodialysisben részesülő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis emelését a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell végezni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adagolást napi 2 mg-mal lehet kezdeni. A dózist legfeljebb 2 hetente, a tolerálhatóságtól és a hatásosságtól függően 2 mg-os lépésekben kell emelni.

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a perampanel dózisa nem haladhatja meg a 8 mg-ot.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek

A perampanel biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fycompa-t egyszeri orális dózisban, lefekvéskor kell bevenni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. A tablettákat nem szabad összerágni, porrá törni vagy kettéosztani. A tablettákat nem lehet pontosan elfelezni, mivel nincs rajtuk törővonal. Annak biztosítása érdekében, hogy a beteg a teljes dózist megkapja, a tablettát egészben, szétrágás és porrá törés nélkül kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Beszámoltak arról, hogy a különböző javallatok miatt antiepileptikumokkal kezelt betegek között suicid gondolatok és viselkedés fordult elő. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok meta-analízise szintén az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kockázatának enyhe növekedését mutatta. A kockázat mechanizmusa nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok alapján a perampanel okozta kockázatnövekedés lehetősége nem zárható ki. Ezért a betegeknél az öngyilkossági gondolatokra és viselkedésre utaló jeleket ellenőrizni kell, és meg kell fontolni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondozóikat) tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés tünetei jelentkeznek.

Idegrendszeri zavarok

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.7 pont).

Orális fogamzásgátlók

A Fycompa napi 12 mg-os adagokban csökkentheti a progesztatív szereket tartalmazó hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért ilyen esetekben a fogamzásgátlás valamilyen egyéb, nem hormonális formája javasolt a Fycompa alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A kezelés vége

A visszacsapási görcsrohamok kialakulási esélyének minimalizálása érdekében a gyógyszer fokozatos megvonása javasolt (lásd 4.2 pont). A hosszú felezési idő és az ennek betudható lassú plazmakoncentráció-csökkenés miatt azonban a perampanel hirtelen is abba lehet hagyni, ha ez feltétlenül szükséges.

Elesés

Fokozottabbnak tűnik az elesés kockázata, különösen az idős betegek esetében. Az ennek hátterében álló ok azonban nem tisztázott.

Agresszív viselkedés

Perampanel-kezelésben részesülő betegeknél agresszív és ellenséges viselkedésről számoltak be. Klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegeknél magasabb dózisok mellett nagyobb gyakorisággal jelentettek agressziót, dühöt és ingerlékenységet. A jelentett események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és a betegek állapota spontán módon vagy a dózis módosítása után rendeződött. Ugyanakkor néhány betegnél (a perampanellel végzett klinikai vizsgálatok során <1%-ban) megfigyeltek mások bántalmazásával kapcsolatos gondolatokat, fizikai támadást, illetve fenyegető viselkedést. Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét arra, hogy azonnal értesítsenek egy egészségügyi szakembert, ha jelentős változást észlelnek a beteg hangulatában vagy viselkedésmintájában. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a perampanel dózisát csökkenteni kell, illetve súlyos tünetek esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést.

Abususpotenciál

Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében szerhasználat szerepel, és ilyen esetekben ellenőrizni kell a perampanel-abusus tüneteinek esetleges kialakulását.

Egyidejűleg alkalmazott CYP3A-induktor antiepileptikus gyógyszerek

A kezelés állandó adagban alkalmazott perampanellel történő kiegészítése után a válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg CYP3A-enziminduktor antiepileptikus gyógyszereket (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kaptak, mint az egyidejűleg nem enziminduktor antiepileptikus készítményekkel kezelt betegek esetében. Az 50%-os válaszarány enziminduktor antiepileptikumok egyidejű alkalmazása esetén a 4 mg-mal kezelt csoportban 23,0%, a 8 mg-mal kezelt csoportban 31,5%, a 12 mg-mal kezelt csoportban pedig 30,0% volt, amikor azonban nem enziminduktor antiepileptikummal együtt alkalmazták a perampanelt, akkor ez az arány 33,3%, 46,5%, illetve 50,0% volt. Ellenőrizni kell a betegeknél a terápiás választ, amikor az egyidejűleg alkalmazott nem enziminduktor antiepileptikus gyógyszerrel egy enziminduktor gyógyszerre váltanak, és viszont. Az egyéni klinikai választól és toleranciától függően egyszerre 2 mg-os adagokban lehet emelni vagy csökkenteni az dózist (lásd 4.2 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott (nem antiepileptikus) citokróm P450-serkentő vagy -gátló gyógyszerek

Citokróm P450-serkentő vagy -gátló szerek kezeléshez való hozzáadása vagy elhagyása esetén gondosan ellenőrizni kell a betegeknél a toleranciát és a klinikai választ, mivel a perampanel plazmaszintje csökkenhet vagy emelkedhet, ezért a perampanel dózisának megfelelő módosítására lehet szükség.

Monoterápia

A klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegek 2-6,5%-ánál sikerült rohammentességet elérni a kezelés utolsó 28 napjában, míg ez az arány a placebót szedők között 0-1,7% volt. Az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus gyógyszerek perampanel-monoterápia alkalmazása céljából történő megvonásáról nincsenek adatok.

A Fycompa laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Fycompa nem tekinthető a citokróm P450 és UGT enzimek erős serkentőjének vagy gátlójának (lásd 5.2 pont).

Oralis fogamzásgátlók

Olyan egészséges nők esetében, akik 12 mg Fycompa-t 21 napon át kaptak egy kombinált orális fogamzásgátlóval egyidejűleg, a Fycompa csökkentette a levonorgesztrel-expozíciót (az átlagos C_{max} - és AUC-értékek egyaránt 40%-kal csökkentek) (ez azonban napi 4 vagy 8 mg-os adag mellett nem volt megfigyelhető). Az etinilösztadiol AUC-értékeit a Fycompa 12 mg-os adagban nem befolyásolta, míg a C_{max} 18%-kal csökkent. Ezért a napi 12 mg Fycompa-t igénylő nőknél figyelembe kell venni a progeszteron tartalmú orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának lehetőségét, és esetükben további megbízható módszer (intrauterin eszköz (IUD), gumióvszer) alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A Fycompa és az egyéb antiepileptikumok közötti kölcsönhatások

A Fycompa (legfeljebb naponta egyszer 12 mg-os adagban) és egyéb antiepileptikumok közötti lehetséges kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során mérték fel, és három összesített, III. fázisú vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték. A következő táblázat foglalja össze ezeknek az interakcióknak az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációra gyakorolt hatását.

Együtt adott antiepileptikum	Az antiepileptikum hatása a Fycompa koncentrációjára	A Fycompa hatása az antiepileptikum koncentrációjára
Karbamazepin	Harmadára csökkenti	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klobazám	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klonazepám	Nincs hatás	Nincs hatás
Lamotrigin	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Levetiracetám	Nincs hatás	Nincs hatás
Oxkarbazepin	Felére csökkenti	35%-os emelkedés ¹⁾
Fenobarbitál	Nincs hatás	Nincs hatás
Fenitoin	Felére csökkenti	Nincs hatás
Topiramát	20%-os csökkenés	Nincs hatás
Valproinsav	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Zonisamid	Nincs hatás	Nincs hatás

2) A monohidroxi-karbazepin aktív metabolitot nem értékelték.

Bizonyos enziminduktorként ismert antiepileptikumokról (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kimutatták, hogy növelik a perampanel clearance-ét, és ennek következtében csökkentik a perampanel plazmakoncentrációját.

Az erős enziminduktorként ismert karbamazepin egy egészséges vizsgálati személyekkel végzett vizsgálat során kétharmadával csökkentette a perampanel-szintet.

Hasonló eredményt figyeltek meg egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek. A Fycompa teljes clearance-e emelkedett, amikor a metabolikus enzimek induktoraiként ismert karbamazepinnel (3-szoros emelkedés), fenitoinnal (2-szeres emelkedés) és oxkarbazepinnel (2-szeres emelkedés) együtt alkalmazták (lásd 5.2 pont). Ezt a hatást figyelembe kell venni, és kezelni kell, amikor ezeket az antiepileptikumokat beiktatják vagy elhagyják a beteg kezelési rendjéből.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a Fycompa a legmagasabb vizsgált perampanel dózis (12 mg/nap) mellett nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a klonazepám, a levetiracetám, a fenobarbitál, a fenitoin, a topiramát, a zonisamid, a karbamazepin, a klobazám, a lamotrigin és a valproinsav clearance-ét.

Az epilepsziás betegpopulációban végzett farmakokinetikai elemzés során megállapították, hogy a perampanel 26%-kal csökkenti az oxkarbazepin clearance-ét. Az oxkarbazepint a citoszolban található reduktáz enzim gyorsan metabolizálja a monohidroxi-karbazepin nevű aktív metabolittá. A perampanel monohidroxi-karbazepin koncentrációra gyakorolt hatása nem ismert.

A perampanelt a klinikai hatás eléréséig, az egyéb antiepileptikumoktól függetlenül kell adagolni.

A perampanel hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 6 mg 20 napon át) 13%-kal csökkentette a midazolám AUC-értékét. Magasabb Fycompa-adagok mellett nem zárható ki a midazolám (illetve egyéb érzékeny CYP3A-szubsztrátok) expozíciójának nagyobb mértékű csökkenése.

A citokróm P450-induktorok hatása a perampanel farmakokinetikájára

A citokróm P450 erős induktorai, például a rifampicin és az orbáncfű várhatóan csökkentik a perampanel koncentrációját. A felbamátról kimutatták, hogy csökkenti bizonyos gyógyszerek koncentrációját, és a perampanel koncentrációját is csökkentheti.

A citokróm P450-gátlók hatása a perampanel farmakokinetikájára

Egészséges alanyoknál a citokróm P450-gátló ketokonazol (naponta egyszer 400 mg, 10 napon át) 20%-kal növelte a Fycompa AUC-értékét és 15%-kal meghosszabbította a Fycompa felezési idejét (67,8 órára az 58,4 órához képest). Nem zárható ki a nagyobb mértékű hatás, amennyiben a perampanel a ketokonazolénál hosszabb felezési idejű CYP3A-gátlóval együtt adják, vagy ha az inhibitorral végzett kezelés hosszabb időtartamú. A citokróm P450 egyéb izoformáinak erős inhibitorai is növelhetik a perampanel koncentrációját.

Levodopa. Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 4 mg, 19 napon át) nem volt hatással a levodopa C_{max} - vagy AUC-értékére.

Alkohol

Egy egészséges személyekkel végzett farmakodinámiás interakciós vizsgálat során megállapították, hogy a perampanel éberséget és élénkséget igénylő feladatokra, például gépjárművezetésre gyakorolt hatása magának az alkoholnak a hatásaival additív vagy szuperadditív volt. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét (lásd 5.1 pont). Ezek a hatások akkor is megfigyelhetők, ha a Fycompa-t más központi idegrendszeri depresszánsal együtt alkalmazzák.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek esetében végeztek.

Serdülő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok populációs farmakokinetikai elemzése során nem volt a serdülő populáció és az általános populáció között észlelhető különbség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, illetve fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Fycompa alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében csak akkor javasolt, ha ez egyértelműen szükséges.

Terhesség

A perampanel terhes nőknél történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhesség kimenetele) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek patkányok és nyulak esetében nem mutattak semmilyen teratogén hatást, de patkányoknál toxikus anyai dózisok mellett embriotoxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A Fycompa alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Szoptatás

Laktáló patkányokon végzett vizsgálatok a perampanel és/vagy metabolitjai tejben való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a perampanel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A Fycompa alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során nagy adagok mellett (30 mg/kg) a nőstény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenységére nem gyakorolt hatást a perampanel (lásd 5.3 pont). A perampanel emberi termékenységre gyakorolt hatását nem állapították meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fycompa közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára javasolt, hogy ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek bonyolult gépeket, és ne végezzenek potenciálisan veszélyes egyéb tevékenységeket, amíg ki nem derül, hogy esetükben befolyásolja-e a perampanel az ilyen feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összes kontrollos és nem kontrollos, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok során 1639 személy kapott perampanelt, közülük 1174 beteget 6 hónapig, 703 beteget pedig 12 hónapnál hosszabb ideig kezeltek.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások: Kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások gyakorisága a perampanel ajánlott, napi 4 mg-os, 8 mg-os és 12 mg-os adagjának szedésére randomizált betegek esetében rendre 1,7%, 4,2% és 13,7% volt, a placebo szedésére randomizált betegeknél pedig 1,4%. A gyógyszer elhagyásához leggyakrabban (a teljes perampanel-csoportban legalább 1%-os gyakorisággal, és a placebo melletti gyakoriságnál nagyobb arányban) vezető mellékhatás a szédülés és a somnolentia volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a Fycompa-val végzett összes klinikai vizsgálat biztonságossági adatbázisának áttekintése alapján azonosított mellékhatások vannak felsorolva, szervrendszer és gyakoriság szerint. A kezdeti áttekintés során figyelembe vették az epilepszia javallatban végzett kettős-vak, III. fázisú vizsgálatok során észlelt, a kezelésből eredően fellépett összes olyan nemkívánatos eseményt (treatment emergent adverse events, TEAE), amely a teljes Fycompa-csoportba tartozó betegek legalább 2%-ánál előfordult. Szintén figyelembe vették az alábbiakat: placebo mellett észleltnél magasabb előfordulási arány; erősség, súlyosság, illetve a gyógyszeresedés abbahagyási gyakorisága a nemkívánatos események miatt; az expozíció és a dózis-válasz elemzése; valamint a Fycompa farmakológiájának való megfelelés. Azokat a TEAE-ket, amelyek alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, de megfeleltek a gyakrabban előforduló TEAE-k kritériumainak, szintén figyelembe vették. A mellékhatások osztályozása a következő rendszer szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

A napi 2 mg-os dózist ebbe a felmérésbe azért nem vették bele, mert nem tekintik hatékony dózissnak, és a TEAE-k gyakorisága ebben a dóziscsoportban általában hasonló volt placebo-csoportéhoz vagy alacsonyabb volt annál.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy Fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek		Agresszió Düh Szorongás Zavart tudatállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Somnolentia	Ataxia Dysathria Egyensúlyzavarok Ingerlékenység
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás
Általános tünetek		Járászavar Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés

Gyermekek

A klinikai vizsgálatok 143 serdülőt tartalmazó adatbázisa szerint a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága serdülők esetében várhatóan megegyezik a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A perampanel túladagolására vonatkozóan kevés a humán klinikai tapasztalat. Beszámoltak egy olyan szándékos túladagolásról, amely akár 264 mg-os dózist is eredményezhetett. Ennek következtében megváltozott mentális státusz, izgatottság és agresszív viselkedés fordult elő a betegnél, ami maradványtünet nélkül rendeződött. A perampanel hatásainak nincs specifikus ellenszere. Általános szupportív kezelés javallt, amely magában foglalja az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a perampanel által okozott hatások hosszabb ideig fennmaradhatnak. Az alacsony renalis clearance miatt nem valószínű, hogy bizonyos beavatkozások, például a forszírozott diuresis, a dialysis vagy a haemoperfuzió hasznosak lennének.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC-kód: N03AX22

Hatásmechanizmus

A perampanel az adott gyógyszer-csoport első képviselője, a poszt-szinaptikus neuronokon található α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) glutamát-receptor szelektív, nem kompetitív antagonistája. A glutamát az elsődleges excitátoros neurotranszmitter a központi idegrendszerben, és szerepet játszik a neuronok túlstimulálása okozta számos neurológiai betegségben. Vélhetően az AMPA-receptorok glutamát általi aktiválása felelős az agyban zajló legtöbb gyors excitátoros szinaptikus átvitelért. *In vitro* vizsgálatok során a perampanel nem mutatott versengést az AMPA-val az AMPA-receptorhoz való kötődésben, de a nem kompetitív AMPA-receptor antagonisták leszorították a perampanel a kötődésből, ami azt mutatja, hogy a perampanel az AMPA-receptor nem kompetitív antagonistája. *In vitro* a perampanel gátolta az AMPA által indukált intracelluláris kalciumszint-növekedést (az N-metil-D-aszpartát-indukált növekedést azonban nem). *In vivo* a perampanel jelentősen megnyújtotta a görcsroham latenciát egy AMPA által indukált görcsroham-modellben.

A perampanel emberben kifejtett antiepileptikus hatásának pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A parciális görcsrohamok terén végzett 3 hatásossági vizsgálat során összegyűjtött adatok alapján egy farmakokinetikai-farmakodinámiás (hatásossági) elemzést végeztek. A perampanel-expozíció összefüggést mutat a görcsrohamok gyakoriságának csökkenésével.

Pszichomotoros teljesítmény. Egészséges önkénteseknél 8 mg-os és 12 mg-os egyszeri és többszöri dózisok dózisfüggő módon károsították a pszichomotoros teljesítményt. A perampanel összetett feladatokra, például a gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatásai az alkohol károsító hatásaival additívak vagy szuperadditívak voltak. A pszichomotoros teljesítmény vizsgálatának eredményei a perampanel adagolásának abbahagyását követő 2 héten belül visszatértek a kiindulási értékekre.

Kognitív funkció. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, melynek során standard értékelések sorával vizsgálták a perampanel éberségre és memóriára gyakorolt hatásait, a perampanel egyszeri és többszöri, legfeljebb napi 12 mg-os adagjai után nem észlelték a perampanel ilyen hatásait.

Éberség és hangulat. Az éberségi szint (élénkség) dózisfüggő mértékben csökkent olyan egészséges önkéntesek esetében, akiknek napi 4-12 mg perampanel adagot adtak. A hangulat csak napi 12 mg adagolását követően romlott. A hangulatváltozások kismértékűek voltak és az éberség általános csökkenését tükrözték. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása felerősítette az alkohol élénkségre és éberségre kifejtett hatásait is, valamint fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét.

Szív-elektrofiziológia. A perampanel naponta legfeljebb 12 mg-os adagokban adva nem nyújtotta meg a QTc-időt, valamint nem gyakorolt dózisfüggő vagy klinikailag jelentős hatást a QRS-időtartamra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három járulékos (adjunktív) terápiás, 19 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, többcentrumos, felnőttek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat során igazolták a Fycompa hatásosságát a parciális görcsrohamokban. A vizsgálati alanyoknak másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális görcsrohamaik voltak, amelyek nem voltak megfelelően uralhatók egy-három egyidejűleg szedett antiepileptikummal. Feltétel volt, hogy egy 6 hetes kiindulási időszakban a

vizsgálati alanyoknak több mint öt görcsrohamuk legyen 25 napot meg nem haladó rohammentes időszakkal. Ebben a három vizsgálatban a vizsgálati személyek epilepsziájának átlagos időtartama hozzávetőleg 21,06 év volt. A betegek 85,3-89,1%-a két-három antiepileptikumot szedett párhuzamosan, egyidejű nervus vagus stimulációval vagy anélkül.

Két vizsgálat (a 304-es és 305-ös vizsgálat) során a Fycompa napi 8 és 12 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval, a harmadik vizsgálat (a 306-os vizsgálat) során pedig a Fycompa napi 2, 4 és 8 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval. Egy 6 hetes kiindulási szakaszt követően, melyben meghatározták a randomizáció előtti kiindulási görcsroham-gyakoriságot, mindhárom vizsgálatban randomizálták a vizsgálati személyeket, és adagjukat a randomizált dóziséig titrálták. A titrálási szakaszban mindhárom vizsgálatban napi 2 mg-mal kezdték a kezelést, és a dózist hetente napi 2 mg-os lépésekben emelték a céldózis eléréséig. Tűrhetetlen nemkívánatos eseményeket tapasztaló vizsgálati személyek esetében a dózist változatlanul lehetett hagyni vagy csökkenteni lehetett a korábban tolerált dózissá. A titrálási szakaszt mindhárom vizsgálatban egy 13 hétig tartó fenntartó szakasz követte, melynek során a betegek továbbra is állandó adagban kapták a Fycompát.

Az összesített 50%-os reszponder arány a placebo esetében 19%, a 4 mg-os dózis esetében 29%, a 8 mg-os dózis esetében 35%, a 12 mg-os dózis esetében pedig 35% volt. A placebo-csoporthoz viszonyítva a napi 4 mg-os (306-os vizsgálat), napi 8 mg-os (304-es, 305-ös és 306-os vizsgálat), valamint a napi 12 mg-os (304-es és 305-ös vizsgálat) dózisú Fycompa-kezelés mellett statisztikailag szignifikáns hatást figyeltek meg a 28 napos (a kiindulási állapottól a kezelési szakaszig) görcsroham-gyakoriság csökkenését illetően. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel adjunktív kezelésként, 4 mg és 12 mg közötti adagban történő napi egyszeri adása ebben a populációban szignifikánsan hatásosabb a placebónál.

Placebo-kontrollos vizsgálatokból származó adatok azt igazolják, hogy a Fycompa 4 mg-os dózisának napi egyszeri alkalmazása mellett klinikailag jelentős javulás tapasztalható a rohamkontrollban, és ez az előny fokozódik, ha az adagot napi 8 mg-ra emelik. Az általános populációban a 12 mg-os dózis mellett nem volt észlelhető hatásosságbeli előny a 8 mg-os dózishoz viszonyítva. A 12 mg-os dózis mellett néhány olyan beteg esetében figyeltek meg előnyt, akik tolerálták a 8 mg-os dózist, de az erre adott klinikai válasz nem volt elégséges. A görcsrohamok gyakoriságában klinikailag jelentős csökkenést sikerült elérni placebóhoz képest már az adagolás második hetére, amikor a betegek elérték a napi 4 mg-os dózist.

Nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat

A randomizált vizsgálatokat teljesítő betegek kilencvenhét százaléka bevonásra került a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (n = 1186). A randomizált vizsgálat betegeit 16 hétre perampanel szedésére állították át, amit egy hosszú távú fenntartó időszak (≥ 1 év) követett. Az átlagos napi adag középértéke 10,05 mg volt.

A három pivotális, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatba 143, 12 és 18 év közötti serdülőt vontak be. A serdülők körében kapott eredmények a felnőtt populációban tapasztaltakhoz hasonlóak voltak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Fycompa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a terápiarezisztens epilepsziákban (lokalizációhoz kötött és életkorhoz kötött epilepszia szindrómák) (lásd 4.2 pont, serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perampanel farmakokinetikáját egészséges felnőtt vizsgálati személyek (18-79 éves életkor-tartomány), parciális görcsrohamokban szenvedő felnőttek és serdülők, Parkinson-kórban szenvedő felnőttek, diabeteses neuropathiában szenvedő felnőttek, sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek, valamint májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek esetében vizsgálták.

Felszívódás

Oralis alkalmazás után a perampanel azonnal felszívódik, kifejezett first-pass metabolizmus jele nélkül. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Ha étellel együtt alkalmazzák, akkor a plazmában kisebb csúcskoncentrációt ér el, és a csúcskoncentráció 2 órával később alakul ki, mint az éhgyomorra történő adagolás esetén.

Eloszlás

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a perampanel körülbelül 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel nem szubsztrátja vagy jelentős inhibitora az 1B1 és 1B3 szerves anion transzporter polipeptidnek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es szerves anion transzporternek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as szerves kation transzporternek (OCT), valamint a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztens protein (BCRP) efflux transzportereknek.

Biotranszformáció

A perampanel főként oxidáció és az azt követő glükuronidáció útján nagy mértékben metabolizálódik. Az elsődleges oxidatív metabolizmust rekombináns humán CYP enzimekkel és humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a CYP3A mediálja. Ugyanakkor a metabolizmus nem teljesen tisztázott, és egyéb anyagcsereutak nem zárhatók ki.

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel beadását követően perampanel-metabolitok csak nyomokban voltak megfigyelhetők a plazmában.

Elimináció

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel 8 egészséges, idős vizsgálati személynek történt beadása után a visszanyert radioaktivitás 30%-a volt kimutatható a vizeletben és 70%-a a székletben. A vizeletből és a székletből visszanyert radioaktivitás főként oxidatív és konjugált metabolitok keverékéből állt. Tizenkilenc fázis I vizsgálat során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzése során a perampanel átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 105 óra volt. Az erős CYP3A4-induktor karbamazepinnel együtt alkalmazva az átlagos felezési idő ($t_{1/2}$) 25 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges vizsgálati személyek esetében a perampanel plazmakoncentrációja a 2-12 mg-os dózistartományban egyenes arányban nőtt a beadott dózisokkal. Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, lineáris összefüggést állapítottak meg a dózis és a perampanel plazmakoncentrációja között.

Különleges betegpopulációk

Májkárosodás

A perampanel farmakokinetikáját 12, enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő (az enyhe májkárosodás Child-Pugh A, a közepes fokú Child-Pugh B stádiumnak felelt meg) vizsgálati személy esetében értékelték 1 mg-os egyszeri dózist követően, 12 egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező személlyel összehasonlítva. A nem kötött perampanel átlagos látszólagos clearance-e enyhe károsodásban szenvedő személyeknél 188 ml/perc volt a kontroll párjaik 338 ml/perces értékéhez képest, a közepes fokú károsodásban szenvedő személyeknél pedig 120 ml/perc volt a kontroll párjaik 392 ml/perces értékéhez képest. A $t_{1/2}$ hosszabb volt az enyhe fokú károsodásban (306 óra vs. 125 óra) és a közepes fokú károsodásban (295 óra vs. 139 óra) szenvedő betegeknél a hasonló adatokkal rendelkező egészséges személyekhez képest.

Vesekárosodás

A perampanel farmakokinetikáját illetően vesekárosodásban szenvedő betegeknél szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A perampanel eliminációja szinte kizárólag metabolizmus útján történik,

amit a metabolitok gyors kiválasztódása követ. A plazmában perampanel-metabolitok csak nyomokban figyelhetők meg. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 39 és 160 ml/perc közötti kreatinin-clearance-értékkel rendelkező betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-ét nem befolyásolta a kreatinin-clearance.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-e 17%-kal alacsonyabb volt nőknél (0,605 l/óra), mint férfiaknál (0,730 l/óra).

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 12 és 74 év közötti betegek bevonásával végeztek, az életkor nem gyakorolt jelentős hatást a perampanel clearance-ére.

Gyermekek

III. fázisú klinikai vizsgálatok serdülő betegeinek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során nem volt észlelhető különbség a serdülő populáció és az általános populáció között.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Gyógyszerinterakciók in vitro vizsgálata

Gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása

Humán májmikroszómákban a perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2C8 és UGT1A9 enzimre fejtett ki gyenge gátló hatást.

Gyógyszermetabolizáló enzimek serkentése

A perampanelről megállapították, hogy tenyésztett humán májsejtekben pozitív kontrollokkal (köztük fenobarbitállal, rifampicinnel) összehasonlítva a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2B6 enzimre (30 $\mu\text{mol/l}$), valamint a CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) enzimre fejt ki gyenge serkentő hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során a nőtény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg a maximálisan tolerálható dózis (30 mg/kg) mellett, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenysége nem gyakorolt hatást a perampanel.

A tejbe való kiválasztódást a 10. postpartum napon mérték patkányoknál. A szint egy óra elteltével tetőzött, és a plazmaszint 3,65-szeresének felelt meg.

Egy patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődéstudományi vizsgálatban toxikus anyai dózisok mellett kóros ellési és szoptatási körülményeket figyeltek meg, és az utódoknál emelkedett a halvaszületések száma. Az utódok viselkedése és reprodukciós fejlődése nem károsodott, de a fizikális fejlődés egyes paraméterei némi késést mutattak, ami valószínűleg a perampanel központi idegrendszerre gyakorolt farmakológiai alapú hatásainak következménye. A placentán való átjutás viszonylag csekély, a beadott dózis 0,09%-a vagy még kevesebb része volt kimutatható a magzatban.

A nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a perampanel nem volt genotoxikus, és nem rendelkezett karcinogén potenciállal. A maximálisan tolerálható adagok patkányoknak és majmoknak történő adása farmakológiai alapú központi idegrendszeri tüneteket és a vizsgálat végén mért csökkent testtömeget eredményezett. A klinikai patológiai vagy kórszövettani vizsgálatok során nem észleltek közvetlenül a perampanelnek tulajdonítható elváltozásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz

Povidon K-29/32

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz 2910

Talkum

Makrogol 8000

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buboréksomagolás

7, 28, 84 és 98 tablettát tartalmazó kiszerelés

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia
Tel: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 6 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

6 mg perampanel filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 151,0 mg laktóz-monohidrát 6 mg-os tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E294”, másik oldalán „6” mélynyomású felirattal ellátott tablettá.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fycompa a 12 éves kort betöltött epilepsziás betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak adjuváns kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Fycompa-t a hatásosság és tolerálhatóság közötti optimális egyensúly elérése érdekében a beteg egyéni reagálásától függően titrálni kell.

A perampanelt szájon át, naponta egyszer, lefekvés előtt kell bevenni.

A perampanel 4-12 mg-os adagokban hatásosnak bizonyult a parciális görcsrohamok kezelésében.

A Fycompa-val végzett kezelést napi 2 mg-os adaggal kell kezdeni. A klinikai választól és a toleranciától függően az adag napi 4-8 mg-os fenntartó adagra emelhető, napi 2 mg-os lépésekben. A napi 8 mg-os dózis mellett észlelhető egyéni klinikai választól és toleranciától függően az adag 2 mg-os lépésekben napi 12 mg-ig emelhető. Azoknál a betegeknél, akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek nem rövidítik meg a perampanel felezési idejét (lásd 4.5 pont), a dózisémelések között legalább 2 hétnek kell eltelnie. Azoknál a betegeknél, akik a perampanel felezési idejét megrövidítő gyógyszereket (lásd 4.5 pont) szednek egyidejűleg, a dózisémelések között legalább egy hétnek kell eltelnie.

A Fycompa leállításkor a dózist fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Egyszeri kihagyott adag: Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a betegnek várnia kell, és a következő esedékes dózist kell bevennie.

Amennyiben több dózis maradt ki a felezési idő 5-szörösénél (3 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat nem szedő, és 1 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat (anti-epileptic drugs, AED) szedő betegek esetében (lásd 4.5 pont)) rövidebb, folyamatos időszak során, megfontolandó a kezelés újrakezdése az utolsó dózisszinttel kezdve.

Ha a felezési idő több mint 5-szörösét kitevő, folyamatos időszakban hagyta ki a beteg a perampanel szedését, a kezdő dózissra vonatkozó, fentebb megadott javaslatokat kell követni.

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

A Fycompa-val epilepsziában végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen állapítani, eltérően reagálnak-e a kezelésre a fiatalabb vizsgálati személyekhez képest. Kiloncsázót, (nem epilepszia javallatban végzett kettős-vak vizsgálatok során) perampanellel kezelt idős betegekre vonatkozó biztonságossági adatok elemzése nem mutatott az életkorral összefüggő különbségeket a biztonságossági profilban. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a perampanel-expozícióban nincsenek az életkorral összefüggő eltérések, az eredmények arra utalnak, hogy idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A perampanelt idős betegek esetében óvatosan, az egyidejűleg több gyógyszert szedő betegeknél lehetséges gyógyszerkölcsonhatásokat figyelembe véve kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy haemodialysisben részesülő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis emelését a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell végezni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adagolást napi 2 mg-mal lehet kezdeni. A dózist legfeljebb 2 hetente, a tolerálhatóságtól és a hatásosságtól függően 2 mg-os lépésekben kell emelni.

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a perampanel dózisa nem haladhatja meg a 8 mg-ot.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek

A perampanel biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fycompa-t egyszeri orális dózisban, lefekvéskor kell bevenni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. A tablettákat nem szabad összerágni, porrá törni vagy kettéosztani. A tablettákat nem lehet pontosan elfelezni, mivel nincs rajtuk törővonal. Annak biztosítása érdekében, hogy a beteg a teljes dózist megkapja, a tablettát egészben, szétrágás és porrá törés nélkül kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Beszámoltak arról, hogy a különböző javallatok miatt antiepileptikumokkal kezelt betegek között suicid gondolatok és viselkedés fordult elő. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok meta-analízise szintén az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kockázatának enyhe növekedését mutatta. A kockázat mechanizmusa nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok alapján a perampanel okozta kockázatnövekedés lehetősége nem zárható ki. Ezért a betegeknél az öngyilkossági gondolatokra és viselkedésre utaló jeleket ellenőrizni kell, és meg kell fontolni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondozóikat) tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés tünetei jelentkeznek.

Idegrendszeri zavarok

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.7 pont).

Orális fogamzásgátlók

A Fycompa napi 12 mg-os adagokban csökkentheti a progesztatív szereket tartalmazó hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért ilyen esetekben a fogamzásgátlás valamilyen egyéb, nem hormonális formája javasolt a Fycompa alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A kezelés vége

A visszacsapási görcsrohamok kialakulási esélyének minimalizálása érdekében a gyógyszer fokozatos megvonása javasolt (lásd 4.2 pont). A hosszú felezési idő és az ennek betudható lassú plazmakoncentráció-csökkenés miatt azonban a perampanel hirtelen is abba lehet hagyni, ha ez feltétlenül szükséges.

Elesés

Fokozottabbnak tűnik az elesés kockázata, különösen az idős betegek esetében. Az ennek hátterében álló ok azonban nem tisztázott.

Agresszív viselkedés

Perampanel-kezelésben részesülő betegeknél agresszív és ellenséges viselkedésről számoltak be. Klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegeknél magasabb dózisok mellett nagyobb gyakorisággal jelentettek agressziót, dühöt és ingerlékenységet. A jelentett események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és a betegek állapota spontán módon vagy a dózis módosítása után rendeződött. Ugyanakkor néhány betegnél (a perampanellel végzett klinikai vizsgálatok során <1%-ban) megfigyeltek mások bántalmazásával kapcsolatos gondolatokat, fizikai támadást, illetve fenyegető viselkedést. Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét arra, hogy azonnal értesítsenek egy egészségügyi szakembert, ha jelentős változást észlelnek a beteg hangulatában vagy viselkedésmintájában. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a perampanel dózisát csökkenteni kell, illetve súlyos tünetek esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést.

Abususpotenciál

Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében szerhasználat szerepel, és ilyen esetekben ellenőrizni kell a perampanel-abusus tüneteinek esetleges kialakulását.

Egyidejűleg alkalmazott CYP3A-induktor antiepileptikus gyógyszerek

A kezelés állandó adagban alkalmazott perampanellel történő kiegészítése után a válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg CYP3A-enziminduktor antiepileptikus gyógyszereket (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kaptak, mint az egyidejűleg nem enziminduktor antiepileptikus készítményekkel kezelt betegek esetében. Az 50%-os válaszarány enziminduktor antiepileptikumok egyidejű alkalmazása esetén a 4 mg-mal kezelt csoportban 23,0%, a 8 mg-mal kezelt csoportban 31,5%, a 12 mg-mal kezelt csoportban pedig 30,0% volt, amikor azonban nem enziminduktor antiepileptikummal együtt alkalmazták a perampanelt, akkor ez az arány 33,3%, 46,5%, illetve 50,0% volt. Ellenőrizni kell a betegeknél a terápiás választ, amikor az egyidejűleg alkalmazott nem enziminduktor antiepileptikus gyógyszerrel egy enziminduktor gyógyszerre váltanak, és viszont. Az egyéni klinikai választól és toleranciától függően egyszerre 2 mg-os adagokban lehet emelni vagy csökkenteni az dózist (lásd 4.2 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott (nem antiepileptikus) citokróm P450-serkentő vagy -gátló gyógyszerek

Citokróm P450-serkentő vagy -gátló szerek kezeléshez való hozzáadása vagy elhagyása esetén gondosan ellenőrizni kell a betegeknél a toleranciát és a klinikai választ, mivel a perampanel plazmaszintje csökkenhet vagy emelkedhet, ezért a perampanel dózisának megfelelő módosítására lehet szükség.

Monoterápia

A klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegek 2-6,5%-ánál sikerült rohammentességet elérni a kezelés utolsó 28 napjában, míg ez az arány a placebót szedők között 0-1,7% volt. Az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus gyógyszerek perampanel-monoterápia alkalmazása céljából történő megvonásáról nincsenek adatok.

A Fycompa laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Fycompa nem tekinthető a citokróm P450 és UGT enzimek erős serkentőjének vagy gátlójának (lásd 5.2 pont).

Oralis fogamzásgátlók

Olyan egészséges nők esetében, akik 12 mg Fycompa-t 21 napon át kaptak egy kombinált orális fogamzásgátlóval egyidejűleg, a Fycompa csökkentette a levonorgesztrel-expozíciót (az átlagos C_{max} - és AUC-értékek egyaránt 40%-kal csökkentek) (ez azonban napi 4 vagy 8 mg-os adag mellett nem volt megfigyelhető). Az etinilösztadiol AUC-értékeit a Fycompa 12 mg-os adagban nem befolyásolta, míg a C_{max} 18%-kal csökkent. Ezért a napi 12 mg Fycompa-t igénylő nőknél figyelembe kell venni a progeszteron tartalmú orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának lehetőségét, és esetükben további megbízható módszer (intrauterin eszköz (IUD), gumióvszer) alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A Fycompa és az egyéb antiepileptikumok közötti kölcsönhatások

A Fycompa (legfeljebb naponta egyszer 12 mg-os adagban) és egyéb antiepileptikumok közötti lehetséges kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során mérték fel, és három összesített, III. fázisú vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték. A következő táblázat foglalja össze ezeknek az interakcióknak az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációra gyakorolt hatását.

Együtt adott antiepileptikum	Az antiepileptikum hatása a Fycompa koncentrációjára	A Fycompa hatása az antiepileptikum koncentrációjára
Karbamazepin	Harmadára csökkenti	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klobazám	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klonazepám	Nincs hatás	Nincs hatás
Lamotrigin	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Levetiracetám	Nincs hatás	Nincs hatás
Oxkarbazepin	Felére csökkenti	35%-os emelkedés ¹⁾
Fenobarbitál	Nincs hatás	Nincs hatás
Fenitoin	Felére csökkenti	Nincs hatás
Topiramát	20%-os csökkenés	Nincs hatás
Valproinsav	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Zonisamid	Nincs hatás	Nincs hatás

3) A monohidroxi-karbazepin aktív metabolitot nem értékelték.

Bizonyos enziminduktorként ismert antiepileptikumokról (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kimutatták, hogy növelik a perampanel clearance-ét, és ennek következtében csökkentik a perampanel plazmakoncentrációját.

Az erős enziminduktorként ismert karbamazepin egy egészséges vizsgálati személyekkel végzett vizsgálat során kétharmadával csökkentette a perampanel-szintet.

Hasonló eredményt figyeltek meg egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek. A Fycompa teljes clearance-e emelkedett, amikor a metabolikus enzimek induktoraiként ismert karbamazepinnel (3-szoros emelkedés), fenitoinnal (2-szeres emelkedés) és oxkarbazepinnel (2-szeres emelkedés) együtt alkalmazták (lásd 5.2 pont). Ezt a hatást figyelembe kell venni, és kezelni kell, amikor ezeket az antiepileptikumokat beiktatják vagy elhagyják a beteg kezelési rendjéből.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a Fycompa a legmagasabb vizsgált perampanel dózis (12 mg/nap) mellett nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a klonazepám, a levetiracetám, a fenobarbitál, a fenitoin, a topiramát, a zonisamid, a karbamazepin, a klobazám, a lamotrigin és a valproinsav clearance-ét.

Az epilepsziás betegpopulációban végzett farmakokinetikai elemzés során megállapították, hogy a perampanel 26%-kal csökkenti az oxkarbazepin clearance-ét. Az oxkarbazepint a citoszolban található reduktáz enzim gyorsan metabolizálja a monohidroxi-karbazepin nevű aktív metabolittá. A perampanel monohidroxi-karbazepin koncentrációra gyakorolt hatása nem ismert.

A perampanelt a klinikai hatás eléréséig, az egyéb antiepileptikumoktól függetlenül kell adagolni.

A perampanel hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 6 mg 20 napon át) 13%-kal csökkentette a midazolám AUC-értékét. Magasabb Fycompa-adagok mellett nem zárható ki a midazolám (illetve egyéb érzékeny CYP3A-szubsztrátok) expozíciójának nagyobb mértékű csökkenése.

A citokróm P450-induktorok hatása a perampanel farmakokinetikájára

A citokróm P450 erős induktorai, például a rifampicin és az orbáncfű várhatóan csökkentik a perampanel koncentrációját. A felbamátról kimutatták, hogy csökkenti bizonyos gyógyszerek koncentrációját, és a perampanel koncentrációját is csökkentheti.

A citokróm P450-gátlók hatása a perampanel farmakokinetikájára

Egészséges alanyoknál a citokróm P450-gátló ketokonazol (naponta egyszer 400 mg, 10 napon át) 20%-kal növelte a Fycompa AUC-értékét és 15%-kal meghosszabbította a Fycompa felezési idejét (67,8 órára az 58,4 órához képest). Nem zárható ki a nagyobb mértékű hatás, amennyiben a perampanel a ketokonazolénál hosszabb felezési idejű CYP3A-gátlóval együtt adják, vagy ha az inhibitorral végzett kezelés hosszabb időtartamú. A citokróm P450 egyéb izoformáinak erős inhibitorai is növelhetik a perampanel koncentrációját.

Levodopa. Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 4 mg, 19 napon át) nem volt hatással a levodopa C_{max} - vagy AUC-értékére.

Alkohol

Egy egészséges személyekkel végzett farmakodinámiás interakciós vizsgálat során megállapították, hogy a perampanel éberséget és élénkséget igénylő feladatokra, például gépjárművezetésre gyakorolt hatása magának az alkoholnak a hatásaival additív vagy szuperadditív volt. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét (lásd 5.1 pont). Ezek a hatások akkor is megfigyelhetők, ha a Fycompa-t más központi idegrendszeri depresszánssal együtt alkalmazzák.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek esetében végeztek.

Serdülő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok populációs farmakokinetikai elemzése során nem volt a serdülő populáció és az általános populáció között észlelhető különbség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, illetve fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Fycompa alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében csak akkor javasolt, ha ez egyértelműen szükséges.

Terhesség

A perampanel terhes nőknél történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhesség kimenetele) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek patkányok és nyulak esetében nem mutattak semmilyen teratogén hatást, de patkányoknál toxikus anyai dózisok mellett embriotoxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A Fycompa alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Szoptatás

Laktáló patkányokon végzett vizsgálatok a perampanel és/vagy metabolitjai tejben való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a perampanel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A Fycompa alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során nagy adagok mellett (30 mg/kg) a nőstény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenységére nem gyakorolt hatást a perampanel (lásd 5.3 pont). A perampanel emberi termékenységre gyakorolt hatását nem állapították meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fycompa közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára javasolt, hogy ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek bonyolult gépeket, és ne végezzenek potenciálisan veszélyes egyéb tevékenységeket, amíg ki nem derül, hogy esetükben befolyásolja-e a perampanel az ilyen feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összes kontrollos és nem kontrollos, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok során 1639 személy kapott perampanelt, közülük 1174 beteget 6 hónapig, 703 beteget pedig 12 hónapnál hosszabb ideig kezeltek.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások: Kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások gyakorisága a perampanel ajánlott, napi 4 mg-os, 8 mg-os és 12 mg-os adagjának szedésére randomizált betegek esetében rendre 1,7%, 4,2% és 13,7% volt, a placebo szedésére randomizált betegekénél pedig 1,4%. A gyógyszer elhagyásához leggyakrabban (a teljes perampanel-csoportban legalább 1%-os gyakorisággal, és a placebo melletti gyakoriságnál nagyobb arányban) vezető mellékhatás a szédülés és a somnolentia volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a Fycompa-val végzett összes klinikai vizsgálat biztonságossági adatbázisának áttekintése alapján azonosított mellékhatások vannak felsorolva, szervrendszer és gyakoriság szerint. A kezdeti áttekintés során figyelembe vették az epilepszia javallatban végzett kettős-vak, III. fázisú vizsgálatok során észlelt, a kezelésből eredően fellépett összes olyan nemkívánatos eseményt (treatment emergent adverse events, TEAE), amely a teljes Fycompa-csoportba tartozó betegek legalább 2%-ánál előfordult. Szintén figyelembe vették az alábbiakat: placebo mellett észleltnél magasabb előfordulási arány; erősség, súlyosság, illetve a gyógyszeresedés abbahagyási gyakorisága a nemkívánatos események miatt; az expozíció és a dózis-válasz elemzése; valamint a Fycompa farmakológiaiájának való megfelelés. Azokat a TEAE-ket, amelyek alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, de megfeleltek a gyakrabban előforduló TEAE-k kritériumainak, szintén figyelembe vették. A mellékhatások osztályozása a következő rendszer szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

A napi 2 mg-os dózist ebbe a felmérésbe azért nem vették bele, mert nem tekintik hatékony dózissnak, és a TEAE-k gyakorisága ebben a dóziscsoportban általában hasonló volt placebo-csoportéhoz vagy alacsonyabb volt annál.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy Fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek		Agresszió Düh Szorongás Zavart tudatállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Somnolentia	Ataxia Dysathria Egyensúlyzavarok Ingerlékenység
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás
Általános tünetek		Járászavar Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés

Gyermekek

A klinikai vizsgálatok 143 serdülőt tartalmazó adatbázisa szerint a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága serdülők esetében várhatóan megegyezik a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A perampanel túladagolására vonatkozóan kevés a humán klinikai tapasztalat. Beszámoltak egy olyan szándékos túladagolásról, amely akár 264 mg-os dózist is eredményezhetett. Ennek következtében megváltozott mentális státusz, izgatottság és agresszív viselkedés fordult elő a betegnél, ami maradványtünet nélkül rendeződött. A perampanel hatásainak nincs specifikus ellenszere. Általános szupportív kezelés javallt, amely magában foglalja az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a perampanel által okozott hatások hosszabb ideig fennmaradhatnak. Az alacsony renális clearance miatt nem valószínű, hogy bizonyos beavatkozások, például a forszírozott diuresis, a dialysis vagy a haemoperfuzió hasznosak lennének.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC-kód: N03AX22

Hatásmechanizmus

A perampanel az adott gyógyszer-csoport első képviselője, a poszt-szinaptikus neuronokon található α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) glutamát-receptor szelektív, nem kompetitív antagonistája. A glutamát az elsődleges excitátoros neurotranszmitter a központi idegrendszerben, és szerepet játszik a neuronok túlstimulálása okozta számos neurológiai betegségben. Vélhetően az AMPA-receptorok glutamát általi aktiválása felelős az agyban zajló legtöbb gyors excitátoros szinaptikus átvitelért. *In vitro* vizsgálatok során a perampanel nem mutatott versengést az AMPA-val az AMPA-receptorhoz való kötődésben, de a nem kompetitív AMPA-receptor antagonisták leszorították a perampanel a kötődésből, ami azt mutatja, hogy a perampanel az AMPA-receptor nem kompetitív antagonistája. *In vitro* a perampanel gátolta az AMPA által indukált intracelluláris kalciumszint-növekedést (az N-metil-D-aszpartát-indukált növekedést azonban nem). *In vivo* a perampanel jelentősen megnyújtotta a görcsroham latenciát egy AMPA által indukált görcsroham-modellben.

A perampanel emberben kifejtett antiepileptikus hatásának pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A parciális görcsrohamok terén végzett 3 hatásossági vizsgálat során összegyűjtött adatok alapján egy farmakokinetikai-farmakodinámiás (hatásossági) elemzést végeztek. A perampanel-expozíció összefüggést mutat a görcsrohamok gyakoriságának csökkenésével.

Pszichomotoros teljesítmény. Egészséges önkénteseknél 8 mg-os és 12 mg-os egyszeri és többszöri dózisok dózisfüggő módon károsították a pszichomotoros teljesítményt. A perampanel összetett feladatokra, például a gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatásai az alkohol károsító hatásaival additívak vagy szuperadditívak voltak. A pszichomotoros teljesítmény vizsgálatának eredményei a perampanel adagolásának abbahagyását követő 2 héten belül visszatértek a kiindulási értékekre.

Kognitív funkció. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, melynek során standard értékelések sorával vizsgálták a perampanel éberségre és memóriára gyakorolt hatásait, a perampanel egyszeri és többszöri, legfeljebb napi 12 mg-os adagjai után nem észlelték a perampanel ilyen hatásait.

Éberség és hangulat. Az éberségi szint (élénkség) dózisfüggő mértékben csökkent olyan egészséges önkéntesek esetében, akiknek napi 4-12 mg perampanel adagot adtak. A hangulat csak napi 12 mg adagolását követően romlott. A hangulatváltozások kismértékűek voltak és az éberség általános csökkenését tükrözték. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása felerősítette az alkohol élénkségre és éberségre kifejtett hatásait is, valamint fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét.

Szív-elektrofiziológia. A perampanel naponta legfeljebb 12 mg-os adagokban adva nem nyújtotta meg a QTc-időt, valamint nem gyakorolt dózisfüggő vagy klinikailag jelentős hatást a QRS-időtartamra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három járulékos (adjunktív) terápiás, 19 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, többcentrumos, felnőttek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat során igazolták a Fycompa hatásosságát a parciális görcsrohamokban. A vizsgálati alanyoknak másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális görcsrohamaik voltak, amelyek nem voltak megfelelően uralhatók egy-három egyidejűleg szedett antiepileptikummal. Feltétel volt, hogy egy 6 hetes kiindulási időszakban a

vizsgálati alanyoknak több mint öt görcsrohamuk legyen 25 napot meg nem haladó rohammentes időszakkal. Ebben a három vizsgálatban a vizsgálati személyek epilepsziájának átlagos időtartama hozzávetőleg 21,06 év volt. A betegek 85,3-89,1%-a két-három antiepileptikumot szedett párhuzamosan, egyidejű nervus vagus stimulációval vagy anélkül.

Két vizsgálat (a 304-es és 305-ös vizsgálat) során a Fycompa napi 8 és 12 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval, a harmadik vizsgálat (a 306-os vizsgálat) során pedig a Fycompa napi 2, 4 és 8 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval. Egy 6 hetes kiindulási szakaszt követően, melyben meghatározták a randomizáció előtti kiindulási görcsroham-gyakoriságot, mindhárom vizsgálatban randomizálták a vizsgálati személyeket, és adagjukat a randomizált dóziséig titrálták. A titrálási szakaszban mindhárom vizsgálatban napi 2 mg-mal kezdték a kezelést, és a dózist hetente napi 2 mg-os lépésekben emelték a céldózis eléréséig. Tűrhetetlen nemkívánatos eseményeket tapasztaló vizsgálati személyek esetében a dózist változatlanul lehetett hagyni vagy csökkenteni lehetett a korábban tolerált dózissá. A titrálási szakaszt mindhárom vizsgálatban egy 13 hétig tartó fenntartó szakasz követte, melynek során a betegek továbbra is állandó adagban kapták a Fycompát.

Az összesített 50%-os reszponder arány a placebo esetében 19%, a 4 mg-os dózis esetében 29%, a 8 mg-os dózis esetében 35%, a 12 mg-os dózis esetében pedig 35% volt. A placebo-csoporthoz viszonyítva a napi 4 mg-os (306-os vizsgálat), napi 8 mg-os (304-es, 305-ös és 306-os vizsgálat), valamint a napi 12 mg-os (304-es és 305-ös vizsgálat) dózisú Fycompa-kezelés mellett statisztikailag szignifikáns hatást figyeltek meg a 28 napos (a kiindulási állapottól a kezelési szakaszig) görcsroham-gyakoriság csökkenését illetően. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel adjunktív kezelésként, 4 mg és 12 mg közötti adagban történő napi egyszeri adása ebben a populációban szignifikánsan hatásosabb a placebónál.

Placebo-kontrollos vizsgálatokból származó adatok azt igazolják, hogy a Fycompa 4 mg-os dózisának napi egyszeri alkalmazása mellett klinikailag jelentős javulás tapasztalható a rohamkontrollban, és ez az előny fokozódik, ha az adagot napi 8 mg-ra emelik. Az általános populációban a 12 mg-os dózis mellett nem volt észlelhető hatásosságbeli előny a 8 mg-os dózishoz viszonyítva. A 12 mg-os dózis mellett néhány olyan beteg esetében figyeltek meg előnyt, akik tolerálták a 8 mg-os dózist, de az erre adott klinikai válasz nem volt elégséges. A görcsrohamok gyakoriságában klinikailag jelentős csökkenést sikerült elérni placebóhoz képest már az adagolás második hetére, amikor a betegek elérték a napi 4 mg-os dózist.

Nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat

A randomizált vizsgálatokat teljesítő betegek kilencvenhét százaléka bevonásra került a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (n = 1186). A randomizált vizsgálat betegeit 16 hétre perampanel szedésére állították át, amit egy hosszú távú fenntartó időszak (≥1 év) követett. Az átlagos napi adag középértéke 10,05 mg volt.

A három pivotális, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatba 143, 12 és 18 év közötti serdülőt vontak be. A serdülők körében kapott eredmények a felnőtt populációban tapasztaltakhoz hasonlóak voltak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Fycompa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a terápiarezisztens epilepsziákban (lokalizációhoz kötött és életkorhoz kötött epilepszia szindrómák) (lásd 4.2 pont, serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perampanel farmakokinetikáját egészséges felnőtt vizsgálati személyek (18-79 éves életkor-tartomány), parciális görcsrohamokban szenvedő felnőttek és serdülők, Parkinson-kórban szenvedő felnőttek, diabeteses neuropathiában szenvedő felnőttek, sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek, valamint májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek esetében vizsgálták.

Felszívódás

Oralis alkalmazás után a perampanel azonnal felszívódik, kifejezett first-pass metabolizmus jele nélkül. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Ha étellel együtt alkalmazzák, akkor a plazmában kisebb csúcskoncentrációt ér el, és a csúcskoncentráció 2 órával később alakul ki, mint az éhgyomorra történő adagolás esetén.

Eloszlás

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a perampanel körülbelül 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel nem szubsztrátja vagy jelentős inhibitora az 1B1 és 1B3 szerves anion transzporter polipeptidnek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es szerves anion transzporternek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as szerves kation transzporternek (OCT), valamint a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztens protein (BCRP) efflux transzportereknek.

Biotranszformáció

A perampanel főként oxidáció és az azt követő glükuronidáció útján nagy mértékben metabolizálódik. Az elsődleges oxidatív metabolizmust rekombináns humán CYP enzimekkel és humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a CYP3A mediálja. Ugyanakkor a metabolizmus nem teljesen tisztázott, és egyéb anyagcsereutak nem zárhatók ki.

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel beadását követően perampanel-metabolitok csak nyomokban voltak megfigyelhetők a plazmában.

Elimináció

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel 8 egészséges, idős vizsgálati személynek történt beadása után a visszanyert radioaktivitás 30%-a volt kimutatható a vizeletben és 70%-a a székletben. A vizeletből és a székletből visszanyert radioaktivitás főként oxidatív és konjugált metabolitok keverékéből állt. Tizenkilenc fázis I vizsgálat során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzése során a perampanel átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 105 óra volt. Az erős CYP3A4-induktor karbamazepinnel együtt alkalmazva az átlagos felezési idő ($t_{1/2}$) 25 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges vizsgálati személyek esetében a perampanel plazmakoncentrációja a 2-12 mg-os dózistartományban egyenes arányban nőtt a beadott dózissal. Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, lineáris összefüggést állapítottak meg a dózis és a perampanel plazmakoncentrációja között.

Különleges betegpopulációk

Májkárosodás

A perampanel farmakokinetikáját 12, enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő (az enyhe májkárosodás Child-Pugh A, a közepes fokú Child-Pugh B stádiumnak felelt meg) vizsgálati személy esetében értékelték 1 mg-os egyszeri dózist követően, 12 egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező személlyel összehasonlítva. A nem kötött perampanel átlagos látszólagos clearance-e enyhe károsodásban szenvedő személyeknél 188 ml/perc volt a kontroll párjaik 338 ml/perces értékéhez képest, a közepes fokú károsodásban szenvedő személyeknél pedig 120 ml/perc volt a kontroll párjaik 392 ml/perces értékéhez képest. A $t_{1/2}$ hosszabb volt az enyhe fokú károsodásban (306 óra vs. 125 óra) és a közepes fokú károsodásban (295 óra vs. 139 óra) szenvedő betegeknél a hasonló adatokkal rendelkező egészséges személyekhez képest.

Vesekárosodás

A perampanel farmakokinetikáját illetően vesekárosodásban szenvedő betegeknél szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A perampanel eliminációja szinte kizárólag metabolizmus útján történik,

amit a metabolitok gyors kiválasztódása követ. A plazmában perampanel-metabolitok csak nyomokban figyelhetők meg. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 39 és 160 ml/perc közötti kreatinin-clearance-értékkel rendelkező betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-ét nem befolyásolta a kreatinin-clearance.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-e 17%-kal alacsonyabb volt nőknél (0,605 l/óra), mint férfiaknál (0,730 l/óra).

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 12 és 74 év közötti betegek bevonásával végeztek, az életkor nem gyakorolt jelentős hatást a perampanel clearance-ére.

Gyermekek

III. fázisú klinikai vizsgálatok serdülő betegeinek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során nem volt észlelhető különbség a serdülő populáció és az általános populáció között.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Gyógyszerinterakciók in vitro vizsgálata

Gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása

Humán májmikroszómákban a perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2C8 és UGT1A9 enzimre fejtett ki gyenge gátló hatást.

Gyógyszermetabolizáló enzimek serkentése

A perampanelről megállapították, hogy tenyésztett humán májsejtekben pozitív kontrollokkal (köztük fenobarbitállal, rifampicinnel) összehasonlítva a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2B6 enzimre (30 $\mu\text{mol/l}$), valamint a CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) enzimre fejt ki gyenge serkentő hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során a nőtény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg a maximálisan tolerálható dózis (30 mg/kg) mellett, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenysége nem gyakorolt hatást a perampanel.

A tejbe való kiválasztódást a 10. postpartum napon mérték patkányoknál. A szint egy óra elteltével tetőzött, és a plazmaszint 3,65-szeresének felelt meg.

Egy patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődéstudományi vizsgálatban toxikus anyai dózisok mellett kóros ellési és szoptatási körülményeket figyeltek meg, és az utódoknál emelkedett a halvaszületések száma. Az utódok viselkedése és reprodukciós fejlődése nem károsodott, de a fizikális fejlődés egyes paraméterei némi késést mutattak, ami valószínűleg a perampanel központi idegrendszerre gyakorolt farmakológiai alapú hatásainak következménye. A placentán való átjutás viszonylag csekély, a beadott dózis 0,09%-a vagy még kevesebb része volt kimutatható a magzatban.

A nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a perampanel nem volt genotoxikus, és nem rendelkezett karcinogén potenciállal. A maximálisan tolerálható adagok patkányoknak és majmoknak történő adása farmakológiai alapú központi idegrendszeri tüneteket és a vizsgálat végén mért csökkent testtömeget eredményezett. A klinikai patológiai vagy kórszövettani vizsgálatok során nem észleltek közvetlenül a perampanelnek tulajdonítható elváltozásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz

Povidon K-29/32

Mikrokristályos cellulóz

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz 2910

Talkum

Makrogol 8000

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buborékcsomagolás

7, 28, 84 és 98 tablettát tartalmazó kiszerelés

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia
Tel: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 8 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

8 mg perampanel filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 149,0 mg laktóz-monohidrát 8 mg-os tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Lila, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E295”, másik oldalán „8” mélynyomású felirattal ellátott tablettá.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fycompa a 12 éves kort betöltött epilepsziás betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak adjuváns kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Fycompa-t a hatásosság és tolerálhatóság közötti optimális egyensúly elérése érdekében a beteg egyéni reagálásától függően titrálni kell.

A perampanelt szájon át, naponta egyszer, lefekvés előtt kell bevenni.

A perampanel 4-12 mg-os adagokban hatásosnak bizonyult a parciális görcsrohamok kezelésében.

A Fycompa-val végzett kezelést napi 2 mg-os adaggal kell kezdeni. A klinikai választól és a toleranciától függően az adag napi 4-8 mg-os fenntartó adagra emelhető, napi 2 mg-os lépésekben. A napi 8 mg-os dózis mellett észlelhető egyéni klinikai választól és toleranciától függően az adag 2 mg-os lépésekben napi 12 mg-ig emelhető. Azoknál a betegeknél, akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek nem rövidítik meg a perampanel felezési idejét (lásd 4.5 pont), a dózisémelések között legalább 2 hétnek kell eltelnie. Azoknál a betegeknél, akik a perampanel felezési idejét megrövidítő gyógyszereket (lásd 4.5 pont) szednek egyidejűleg, a dózisémelések között legalább egy hétnek kell eltelnie.

A Fycompa leállításkor a dózist fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Egyszeri kihagyott adag: Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a betegnek várnia kell, és a következő esedékes dózist kell bevennie.

Amennyiben több dózis maradt ki a felezési idő 5-szörösénél (3 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat nem szedő, és 1 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat (anti-epileptic drugs, AED) szedő betegek esetében (lásd 4.5 pont)) rövidebb, folyamatos időszak során, megfontolandó a kezelés újrakezdése az utolsó dózisszinttel kezdve.

Ha a felezési idő több mint 5-szörösét kitevő, folyamatos időszakban hagyta ki a beteg a perampanel szedését, a kezdő dózissra vonatkozó, fentebb megadott javaslatokat kell követni.

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

A Fycompa-val epilepsziában végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen állapítani, eltérően reagálnak-e a kezelésre a fiatalabb vizsgálati személyekhez képest. Kilencszázöt, (nem epilepszia javallatban végzett kettős-vak vizsgálatok során) perampanellel kezelt idős betegre vonatkozó biztonságossági adatok elemzése nem mutatott az életkorral összefüggő különbségeket a biztonságossági profilban. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a perampanel-expozícióban nincsenek az életkorral összefüggő eltérések, az eredmények arra utalnak, hogy idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A perampanelt idős betegek esetében óvatosan, az egyidejűleg több gyógyszert szedő betegeknél lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe véve kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy haemodialysisben részesülő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis emelését a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell végezni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adagolást napi 2 mg-mal lehet kezdeni. A dózist legfeljebb 2 hetente, a tolerálhatóságtól és a hatásosságtól függően 2 mg-os lépésekben kell emelni.

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a perampanel dózisa nem haladhatja meg a 8 mg-ot.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek

A perampanel biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fycompa-t egyszeri orális dózisban, lefekvéskor kell bevenni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. A tablettákat nem szabad összerágni, porrá törni vagy kettéosztani. A tablettákat nem lehet pontosan elfelezni, mivel nincs rajtuk törővonal. Annak biztosítása érdekében, hogy a beteg a teljes dózist megkapja, a tablettát egészben, szétrágás és porrá törés nélkül kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Beszámoltak arról, hogy a különböző javallatok miatt antiepileptikumokkal kezelt betegek között suicid gondolatok és viselkedés fordult elő. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok meta-analízise szintén az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kockázatának enyhe növekedését mutatta. A kockázat mechanizmusa nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok alapján a perampanel okozta kockázatnövekedés lehetősége nem zárható ki. Ezért a betegeknél az öngyilkossági gondolatokra és viselkedésre utaló jeleket ellenőrizni kell, és meg kell fontolni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondozóikat) tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés tünetei jelentkeznek.

Idegrendszeri zavarok

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.7 pont).

Orális fogamzásgátlók

A Fycompa napi 12 mg-os adagokban csökkentheti a progesztatív szereket tartalmazó hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért ilyen esetekben a fogamzásgátlás valamilyen egyéb, nem hormonális formája javasolt a Fycompa alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A kezelés vége

A visszacsapási görcsrohamok kialakulási esélyének minimalizálása érdekében a gyógyszer fokozatos megvonása javasolt (lásd 4.2 pont). A hosszú felezési idő és az ennek betudható lassú plazmakoncentráció-csökkenés miatt azonban a perampanel hirtelen is abba lehet hagyni, ha ez feltétlenül szükséges.

Elesés

Fokozottabbnak tűnik az elesés kockázata, különösen az idős betegek esetében. Az ennek hátterében álló ok azonban nem tisztázott.

Agresszív viselkedés

Perampanel-kezelésben részesülő betegeknél agresszív és ellenséges viselkedésről számoltak be. Klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegeknél magasabb dózisok mellett nagyobb gyakorisággal jelentettek agressziót, dühöt és ingerlékenységet. A jelentett események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és a betegek állapota spontán módon vagy a dózis módosítása után rendeződött. Ugyanakkor néhány betegnél (a perampanellel végzett klinikai vizsgálatok során <1%-ban) megfigyeltek mások bántalmazásával kapcsolatos gondolatokat, fizikai támadást, illetve fenyegető viselkedést. Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét arra, hogy azonnal értesítsenek egy egészségügyi szakembert, ha jelentős változást észlelnek a beteg hangulatában vagy viselkedésmintájában. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a perampanel dózisát csökkenteni kell, illetve súlyos tünetek esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést.

Abususpotenciál

Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében szerhasználat szerepel, és ilyen esetekben ellenőrizni kell a perampanel-abusus tüneteinek esetleges kialakulását.

Egyidejűleg alkalmazott CYP3A-induktor antiepileptikus gyógyszerek

A kezelés állandó adagban alkalmazott perampanellel történő kiegészítése után a válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg CYP3A-enziminduktor antiepileptikus gyógyszereket (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kaptak, mint az egyidejűleg nem enziminduktor antiepileptikus készítményekkel kezelt betegek esetében. Az 50%-os válaszarány enziminduktor antiepileptikumok egyidejű alkalmazása esetén a 4 mg-mal kezelt csoportban 23,0%, a 8 mg-mal kezelt csoportban 31,5%, a 12 mg-mal kezelt csoportban pedig 30,0% volt, amikor azonban nem enziminduktor antiepileptikummal együtt alkalmazták a perampanelt, akkor ez az arány 33,3%, 46,5%, illetve 50,0% volt. Ellenőrizni kell a betegeknél a terápiás választ, amikor az egyidejűleg alkalmazott nem enziminduktor antiepileptikus gyógyszerrel egy enziminduktor gyógyszerre váltanak, és viszont. Az egyéni klinikai választól és toleranciától függően egyszerre 2 mg-os adagokban lehet emelni vagy csökkenteni az dózist (lásd 4.2 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott (nem antiepileptikus) citokróm P450-serkentő vagy -gátló gyógyszerek

Citokróm P450-serkentő vagy -gátló szerek kezeléshez való hozzáadása vagy elhagyása esetén gondosan ellenőrizni kell a betegeknél a toleranciát és a klinikai választ, mivel a perampanel plazmaszintje csökkenhet vagy emelkedhet, ezért a perampanel dózisének megfelelő módosítására lehet szükség.

Monoterápia

A klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegek 2-6,5%-ánál sikerült rohammentességet elérni a kezelés utolsó 28 napjában, míg ez az arány a placebót szedők között 0-1,7% volt. Az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus gyógyszerek perampanel-monoterápia alkalmazása céljából történő megvonásáról nincsenek adatok.

A Fycompa laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Fycompa nem tekinthető a citokróm P450 és UGT enzimek erős serkentőjének vagy gátlójának (lásd 5.2 pont).

Oralis fogamzásgátlók

Olyan egészséges nők esetében, akik 12 mg Fycompa-t 21 napon át kaptak egy kombinált orális fogamzásgátlóval egyidejűleg, a Fycompa csökkentette a levonorgesztrel-expozíciót (az átlagos C_{max} - és AUC-értékek egyaránt 40%-kal csökkentek) (ez azonban napi 4 vagy 8 mg-os adag mellett nem volt megfigyelhető). Az etinilösztadiol AUC-értékeit a Fycompa 12 mg-os adagban nem befolyásolta, míg a C_{max} 18%-kal csökkent. Ezért a napi 12 mg Fycompa-t igénylő nőknél figyelembe kell venni a progeszteron tartalmú orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának lehetőségét, és esetükben további megbízható módszer (intrauterin eszköz (IUD), gumióvszer) alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A Fycompa és az egyéb antiepileptikumok közötti kölcsönhatások

A Fycompa (legfeljebb naponta egyszer 12 mg-os adagban) és egyéb antiepileptikumok közötti lehetséges kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során mérték fel, és három összesített, III. fázisú vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték. A következő táblázat foglalja össze ezeknek az interakcióknak az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációra gyakorolt hatását.

Együtt adott antiepileptikum	Az antiepileptikum hatása a Fycompa koncentrációjára	A Fycompa hatása az antiepileptikum koncentrációjára
Karbamazepin	Harmadára csökkenti	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klobazám	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klonazepám	Nincs hatás	Nincs hatás
Lamotrigin	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Levetiracetám	Nincs hatás	Nincs hatás
Oxkarbazepin	Felére csökkenti	35%-os emelkedés ¹⁾
Fenobarbitál	Nincs hatás	Nincs hatás
Fenitoin	Felére csökkenti	Nincs hatás
Topiramát	20%-os csökkenés	Nincs hatás
Valproinsav	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Zonisamid	Nincs hatás	Nincs hatás

4) A monohidroxi-karbazepin aktív metabolitot nem értékelték.

Bizonyos enziminduktorként ismert antiepileptikumokról (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kimutatták, hogy növelik a perampanel clearance-ét, és ennek következtében csökkentik a perampanel plazmakoncentrációját.

Az erős enziminduktorként ismert karbamazepin egy egészséges vizsgálati személyekkel végzett vizsgálat során kétharmadával csökkentette a perampanel-szintet.

Hasonló eredményt figyeltek meg egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek. A Fycompa teljes clearance-e emelkedett, amikor a metabolikus enzimek induktoraiként ismert karbamazepinnel (3-szoros emelkedés), fenitoinnal (2-szeres emelkedés) és oxkarbazepinnel (2-szeres emelkedés) együtt alkalmazták (lásd 5.2 pont). Ezt a hatást figyelembe kell venni, és kezelni kell, amikor ezeket az antiepileptikumokat beiktatják vagy elhagyják a beteg kezelési rendjéből.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a Fycompa a legmagasabb vizsgált perampanel dózis (12 mg/nap) mellett nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a klonazepám, a levetiracetám, a fenobarbitál, a fenitoin, a topiramát, a zonisamid, a karbamazepin, a klobazám, a lamotrigin és a valproinsav clearance-ét.

Az epilepsziás betegpopulációban végzett farmakokinetikai elemzés során megállapították, hogy a perampanel 26%-kal csökkenti az oxkarbazepin clearance-ét. Az oxkarbazepint a citoszolban található reduktáz enzim gyorsan metabolizálja a monohidroxi-karbazepin nevű aktív metabolittá. A perampanel monohidroxi-karbazepin koncentrációra gyakorolt hatása nem ismert.

A perampanelt a klinikai hatás eléréséig, az egyéb antiepileptikumoktól függetlenül kell adagolni.

A perampanel hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 6 mg 20 napon át) 13%-kal csökkentette a midazolám AUC-értékét. Magasabb Fycompa-adagok mellett nem zárható ki a midazolám (illetve egyéb érzékeny CYP3A-szubsztrátok) expozíciójának nagyobb mértékű csökkenése.

A citokróom P450-induktorok hatása a perampanel farmakokinetikájára

A citokróom P450 erős induktorai, például a rifampicin és az orbáncfű várhatóan csökkentik a perampanel koncentrációját. A felbamátról kimutatták, hogy csökkenti bizonyos gyógyszerek koncentrációját, és a perampanel koncentrációját is csökkentheti.

A citokróom P450-gátlók hatása a perampanel farmakokinetikájára

Egészséges alanyoknál a citokróom P450-gátló ketokonazol (naponta egyszer 400 mg, 10 napon át) 20%-kal növelte a Fycompa AUC-értékét és 15%-kal meghosszabbította a Fycompa felezési idejét (67,8 órára az 58,4 órához képest). Nem zárható ki a nagyobb mértékű hatás, amennyiben a perampanel a ketokonazolénál hosszabb felezési idejű CYP3A-gátlóval együtt adják, vagy ha az inhibitorral végzett kezelés hosszabb időtartamú. A citokróom P450 egyéb izoformáinak erős inhibitorai is növelhetik a perampanel koncentrációját.

Levodopa. Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 4 mg, 19 napon át) nem volt hatással a levodopa C_{max} - vagy AUC-értékére.

Alkohol

Egy egészséges személyekkel végzett farmakodinámiás interakciós vizsgálat során megállapították, hogy a perampanel éberséget és élénkséget igénylő feladatokra, például gépjárművezetésre gyakorolt hatása magának az alkoholnak a hatásaival additív vagy szuperadditív volt. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét (lásd 5.1 pont). Ezek a hatások akkor is megfigyelhetők, ha a Fycompa-t más központi idegrendszeri depresszánsal együtt alkalmazzák.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek esetében végeztek.

Serdülő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok populációs farmakokinetikai elemzése során nem volt a serdülő populáció és az általános populáció között észlelhető különbség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, illetve fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Fycompa alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében csak akkor javasolt, ha ez egyértelműen szükséges.

Terhesség

A perampanel terhes nőknél történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhesség kimenetele) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek patkányok és nyulak esetében nem mutattak semmilyen teratogén hatást, de patkányoknál toxikus anyai dózisok mellett embriotoxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A Fycompa alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Szoptatás

Laktáló patkányokon végzett vizsgálatok a perampanel és/vagy metabolitjai tejben való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a perampanel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A Fycompa alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során nagy adagok mellett (30 mg/kg) a nőstény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztrozus-ciklust figyeltek meg, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenységére nem gyakorolt hatást a perampanel (lásd 5.3 pont). A perampanel emberi termékenységre gyakorolt hatását nem állapították meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fycompa közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára javasolt, hogy ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek bonyolult gépeket, és ne végezzenek potenciálisan veszélyes egyéb tevékenységeket, amíg ki nem derül, hogy esetükben befolyásolja-e a perampanel az ilyen feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összes kontrollos és nem kontrollos, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok során 1639 személy kapott perampanelt, közülük 1174 beteget 6 hónapig, 703 beteget pedig 12 hónapnál hosszabb ideig kezeltek.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások: Kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások gyakorisága a perampanel ajánlott, napi 4 mg-os, 8 mg-os és 12 mg-os adagjának szedésére randomizált betegek esetében rendre 1,7%, 4,2% és 13,7% volt, a placebo szedésére randomizált betegekénél pedig 1,4%. A gyógyszer elhagyásához leggyakrabban (a teljes perampanel-csoportban legalább 1%-os gyakorisággal, és a placebo melletti gyakoriságnál nagyobb arányban) vezető mellékhatás a szédülés és a somnolentia volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a Fycompa-val végzett összes klinikai vizsgálat biztonságossági adatbázisának áttekintése alapján azonosított mellékhatások vannak felsorolva, szervrendszer és gyakoriság szerint. A kezdeti áttekintés során figyelembe vették az epilepszia javallatban végzett kettős-vak, III. fázisú vizsgálatok során észlelt, a kezelésből eredően fellépett összes olyan nemkívánatos eseményt (treatment emergent adverse events, TEAE), amely a teljes Fycompa-csoportba tartozó betegek legalább 2%-ánál előfordult. Szintén figyelembe vették az alábbiakat: placebo mellett észleltnél magasabb előfordulási arány; erősség, súlyosság, illetve a gyógyszeresedés abbahagyási gyakorisága a nemkívánatos események miatt; az expozíció és a dózis-válasz elemzése; valamint a Fycompa farmakológiaiájának való megfelelés. Azokat a TEAE-ket, amelyek alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, de megfeleltek a gyakrabban előforduló TEAE-k kritériumainak, szintén figyelembe vették. A mellékhatások osztályozása a következő rendszer szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

A napi 2 mg-os dózist ebbe a felmérésbe azért nem vették bele, mert nem tekintik hatékony dózissnak, és a TEAE-k gyakorisága ebben a dóziscsoportban általában hasonló volt placebo-csoportéhoz vagy alacsonyabb volt annál.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy Fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek		Agresszió Düh Szorongás Zavart tudatállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Somnolentia	Ataxia Dysathria Egyensúlyzavarok Ingerlékenység
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás
Általános tünetek		Járászavar Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés

Gyermekek

A klinikai vizsgálatok 143 serdülőt tartalmazó adatbázisa szerint a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága serdülők esetében várhatóan megegyezik a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A perampanel túladagolására vonatkozóan kevés a humán klinikai tapasztalat. Beszámoltak egy olyan szándékos túladagolásról, amely akár 264 mg-os dózist is eredményezhetett. Ennek következtében megváltozott mentális státusz, izgatottság és agresszív viselkedés fordult elő a betegnél, ami maradványtünet nélkül rendeződött. A perampanel hatásainak nincs specifikus ellenszere. Általános szupportív kezelés javallt, amely magában foglalja az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a perampanel által okozott hatások hosszabb ideig fennmaradhatnak. Az alacsony renális clearance miatt nem valószínű, hogy bizonyos beavatkozások, például a forszírozott diuresis, a dialysis vagy a haemoperfúzió hasznosak lennének.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC-kód: N03AX22

Hatásmechanizmus

A perampanel az adott gyógyszer-csoport első képviselője, a poszt-szinaptikus neuronokon található α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) glutamát-receptor szelektív, nem kompetitív antagonistája. A glutamát az elsődleges excitátoros neurotranszmitter a központi idegrendszerben, és szerepet játszik a neuronok túlstimulálása okozta számos neurológiai betegségben. Vélhetően az AMPA-receptorok glutamát általi aktiválása felelős az agyban zajló legtöbb gyors excitátoros szinaptikus átvitelért. *In vitro* vizsgálatok során a perampanel nem mutatott versengést az AMPA-val az AMPA-receptorhoz való kötődésben, de a nem kompetitív AMPA-receptor antagonisták leszorították a perampanel a kötődésből, ami azt mutatja, hogy a perampanel az AMPA-receptor nem kompetitív antagonistája. *In vitro* a perampanel gátolta az AMPA által indukált intracelluláris kalciumszint-növekedést (az N-metil-D-aszpartát-indukált növekedést azonban nem). *In vivo* a perampanel jelentősen megnyújtotta a görcsroham latenciát egy AMPA által indukált görcsroham-modellben.

A perampanel emberben kifejtett antiepileptikus hatásának pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A parciális görcsrohamok terén végzett 3 hatásossági vizsgálat során összegyűjtött adatok alapján egy farmakokinetikai-farmakodinámiás (hatásossági) elemzést végeztek. A perampanel-expozíció összefüggést mutat a görcsrohamok gyakoriságának csökkenésével.

Pszichomotoros teljesítmény. Egészséges önkénteseknél 8 mg-os és 12 mg-os egyszeri és többszöri dózisok dózisfüggő módon károsították a pszichomotoros teljesítményt. A perampanel összetett feladatokra, például a gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatásai az alkohol károsító hatásaival additívak vagy szuperadditívak voltak. A pszichomotoros teljesítmény vizsgálatának eredményei a perampanel adagolásának abbahagyását követő 2 héten belül visszatértek a kiindulási értékekre.

Kognitív funkció. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, melynek során standard értékelések sorával vizsgálták a perampanel éberségre és memóriára gyakorolt hatásait, a perampanel egyszeri és többszöri, legfeljebb napi 12 mg-os adagjai után nem észlelték a perampanel ilyen hatásait.

Éberség és hangulat. Az éberségi szint (élénkség) dózisfüggő mértékben csökkent olyan egészséges önkéntesek esetében, akiknek napi 4-12 mg perampanel adagot adtak. A hangulat csak napi 12 mg adagolását követően romlott. A hangulatváltozások kismértékűek voltak és az éberség általános csökkenését tükrözték. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása felerősítette az alkohol élénkségre és éberségre kifejtett hatásait is, valamint fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét.

Szív-elektrofiziológia. A perampanel naponta legfeljebb 12 mg-os adagokban adva nem nyújtotta meg a QTc-időt, valamint nem gyakorolt dózisfüggő vagy klinikailag jelentős hatást a QRS-időtartamra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három járulékos (adjunktív) terápiás, 19 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, többcentrumos, felnőttek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat során igazolták a Fycompa hatásosságát a parciális görcsrohamokban. A vizsgálati alanyoknak másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális görcsrohamaik voltak, amelyek nem voltak megfelelően uralhatók egy-három egyidejűleg szedett antiepileptikummal. Feltétel volt, hogy egy 6 hetes kiindulási időszakban a

vizsgálati alanyoknak több mint öt görcsrohamuk legyen 25 napot meg nem haladó rohammentes időszakkal. Ebben a három vizsgálatban a vizsgálati személyek epilepsziájának átlagos időtartama hozzávetőleg 21,06 év volt. A betegek 85,3-89,1%-a két-három antiepileptikumot szedett párhuzamosan, egyidejű nervus vagus stimulációval vagy anélkül.

Két vizsgálat (a 304-es és 305-ös vizsgálat) során a Fycompa napi 8 és 12 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval, a harmadik vizsgálat (a 306-os vizsgálat) során pedig a Fycompa napi 2, 4 és 8 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval. Egy 6 hetes kiindulási szakaszt követően, melyben meghatározták a randomizáció előtti kiindulási görcsroham-gyakoriságot, mindhárom vizsgálatban randomizálták a vizsgálati személyeket, és adagjukat a randomizált dóziséig titrálták. A titrálási szakaszban mindhárom vizsgálatban napi 2 mg-mal kezdték a kezelést, és a dózist hetente napi 2 mg-os lépésekben emelték a céldózis eléréséig. Tűrhetetlen nemkívánatos eseményeket tapasztaló vizsgálati személyek esetében a dózist változatlanul lehetett hagyni vagy csökkenteni lehetett a korábban tolerált dózissá. A titrálási szakaszt mindhárom vizsgálatban egy 13 hétig tartó fenntartó szakasz követte, melynek során a betegek továbbra is állandó adagban kapták a Fycompát.

Az összesített 50%-os reszponder arány a placebo esetében 19%, a 4 mg-os dózis esetében 29%, a 8 mg-os dózis esetében 35%, a 12 mg-os dózis esetében pedig 35% volt. A placebo-csoporthoz viszonyítva a napi 4 mg-os (306-os vizsgálat), napi 8 mg-os (304-es, 305-ös és 306-os vizsgálat), valamint a napi 12 mg-os (304-es és 305-ös vizsgálat) dózisú Fycompa-kezelés mellett statisztikailag szignifikáns hatást figyeltek meg a 28 napos (a kiindulási állapottól a kezelési szakaszig) görcsroham-gyakoriság csökkenését illetően. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel adjunktív kezelésként, 4 mg és 12 mg közötti adagban történő napi egyszeri adása ebben a populációban szignifikánsan hatásosabb a placebónál.

Placebo-kontrollos vizsgálatokból származó adatok azt igazolják, hogy a Fycompa 4 mg-os dózisának napi egyszeri alkalmazása mellett klinikailag jelentős javulás tapasztalható a rohamkontrollban, és ez az előny fokozódik, ha az adagot napi 8 mg-ra emelik. Az általános populációban a 12 mg-os dózis mellett nem volt észlelhető hatásosságbeli előny a 8 mg-os dózishoz viszonyítva. A 12 mg-os dózis mellett néhány olyan beteg esetében figyeltek meg előnyt, akik tolerálták a 8 mg-os dózist, de az erre adott klinikai válasz nem volt elégséges. A görcsrohamok gyakoriságában klinikailag jelentős csökkenést sikerült elérni placebóhoz képest már az adagolás második hetére, amikor a betegek elérték a napi 4 mg-os dózist.

Nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat

A randomizált vizsgálatokat teljesítő betegek kilencvenhét százaléka bevonásra került a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (n = 1186). A randomizált vizsgálat betegeit 16 hétre perampanel szedésére állították át, amit egy hosszú távú fenntartó időszak (≥ 1 év) követett. Az átlagos napi adag középértéke 10,05 mg volt.

A három pivotális, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatba 143, 12 és 18 év közötti serdülőt vontak be. A serdülők körében kapott eredmények a felnőtt populációban tapasztaltakhoz hasonlóak voltak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Fycompa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a terápiarezisztens epilepsziákban (lokalizációhoz kötött és életkorhoz kötött epilepszia szindrómák) (lásd 4.2 pont, serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perampanel farmakokinetikáját egészséges felnőtt vizsgálati személyek (18-79 éves életkor-tartomány), parciális görcsrohamokban szenvedő felnőttek és serdülők, Parkinson-kórban szenvedő felnőttek, diabeteses neuropathiában szenvedő felnőttek, sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek, valamint májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek esetében vizsgálták.

Felszívódás

Oralis alkalmazás után a perampanel azonnal felszívódik, kifejezett first-pass metabolizmus jele nélkül. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Ha étellel együtt alkalmazzák, akkor a plazmában kisebb csúcskoncentrációt ér el, és a csúcskoncentráció 2 órával később alakul ki, mint az éhgyomorra történő adagolás esetén.

Eloszlás

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a perampanel körülbelül 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel nem szubsztrátja vagy jelentős inhibitora az 1B1 és 1B3 szerves anion transzporter polipeptidnek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es szerves anion transzporternek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as szerves kation transzporternek (OCT), valamint a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztens protein (BCRP) efflux transzportereknek.

Biotranszformáció

A perampanel főként oxidáció és az azt követő glükuronidáció útján nagy mértékben metabolizálódik. Az elsődleges oxidatív metabolizmust rekombináns humán CYP enzimekkel és humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a CYP3A mediálja. Ugyanakkor a metabolizmus nem teljesen tisztázott, és egyéb anyagcsereutak nem zárhatók ki.

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel beadását követően perampanel-metabolitok csak nyomokban voltak megfigyelhetők a plazmában.

Elimináció

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel 8 egészséges, idős vizsgálati személynek történt beadása után a visszanyert radioaktivitás 30%-a volt kimutatható a vizeletben és 70%-a a székletben. A vizeletből és a székletből visszanyert radioaktivitás főként oxidatív és konjugált metabolitok keverékéből állt. Tizenkilenc fázis I vizsgálat során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzése során a perampanel átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 105 óra volt. Az erős CYP3A4-induktor karbamazepinnel együtt alkalmazva az átlagos felezési idő ($t_{1/2}$) 25 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges vizsgálati személyek esetében a perampanel plazmakoncentrációja a 2-12 mg-os dózistartományban egyenes arányban nőtt a beadott dózissal. Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, lineáris összefüggést állapítottak meg a dózis és a perampanel plazmakoncentrációja között.

Különleges betegpopulációk

Májkárosodás

A perampanel farmakokinetikáját 12, enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő (az enyhe májkárosodás Child-Pugh A, a közepes fokú Child-Pugh B stádiumnak felelt meg) vizsgálati személy esetében értékelték 1 mg-os egyszeri dózist követően, 12 egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező személlyel összehasonlítva. A nem kötött perampanel átlagos látszólagos clearance-e enyhe károsodásban szenvedő személyeknél 188 ml/perc volt a kontroll párjaik 338 ml/perces értékéhez képest, a közepes fokú károsodásban szenvedő személyeknél pedig 120 ml/perc volt a kontroll párjaik 392 ml/perces értékéhez képest. A $t_{1/2}$ hosszabb volt az enyhe fokú károsodásban (306 óra vs. 125 óra) és a közepes fokú károsodásban (295 óra vs. 139 óra) szenvedő betegeknél a hasonló adatokkal rendelkező egészséges személyekhez képest.

Vesekárosodás

A perampanel farmakokinetikáját illetően vesekárosodásban szenvedő betegeknél szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A perampanel eliminációja szinte kizárólag metabolizmus útján történik,

amit a metabolitok gyors kiválasztódása követ. A plazmában perampanel-metabolitok csak nyomokban figyelhetők meg. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 39 és 160 ml/perc közötti kreatinin-clearance-értékkel rendelkező betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-ét nem befolyásolta a kreatinin-clearance.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-e 17%-kal alacsonyabb volt nőknél (0,605 l/óra), mint férfiaknál (0,730 l/óra).

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 12 és 74 év közötti betegek bevonásával végeztek, az életkor nem gyakorolt jelentős hatást a perampanel clearance-ére.

Gyermekek

III. fázisú klinikai vizsgálatok serdülő betegeinek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során nem volt észlelhető különbség a serdülő populáció és az általános populáció között.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Gyógyszerinterakciók in vitro vizsgálata

Gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása

Humán májmikroszómákban a perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2C8 és UGT1A9 enzimre fejtett ki gyenge gátló hatást.

Gyógyszermetabolizáló enzimek serkentése

A perampanelről megállapították, hogy tenyésztett humán májsejtekben pozitív kontrollokkal (köztük fenobarbitállal, rifampicinnel) összehasonlítva a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2B6 enzimre (30 $\mu\text{mol/l}$), valamint a CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) enzimre fejt ki gyenge serkentő hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során a nőtény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg a maximálisan tolerálható dózis (30 mg/kg) mellett, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenysége nem gyakorolt hatást a perampanel.

A tejbe való kiválasztódást a 10. postpartum napon mérték patkányoknál. A szint egy óra elteltével tetőzött, és a plazmaszint 3,65-szeresének felelt meg.

Egy patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődéstudományi vizsgálatban toxikus anyai dózisok mellett kóros ellési és szoptatási körülményeket figyeltek meg, és az utódoknál emelkedett a halvaszületések száma. Az utódok viselkedése és reprodukciós fejlődése nem károsodott, de a fizikális fejlődés egyes paraméterei némi késést mutattak, ami valószínűleg a perampanel központi idegrendszerre gyakorolt farmakológiai alapú hatásainak következménye. A placentán való átjutás viszonylag csekély, a beadott dózis 0,09%-a vagy még kevesebb része volt kimutatható a magzatban.

A nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a perampanel nem volt genotoxikus, és nem rendelkezett karcinogén potenciállal. A maximálisan tolerálható adagok patkányoknak és majmoknak történő adása farmakológiai alapú központi idegrendszeri tüneteket és a vizsgálat végén mért csökkent testtömeget eredményezett. A klinikai patológiai vagy kórszövettani vizsgálatok során nem észleltek közvetlenül a perampanelnek tulajdonítható elváltozásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz

Povidon K-29/32

Mikrokristályos cellulóz

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz 2910

Talkum

Makrogol 8000

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buborékcsomagolás

7, 28, 84 és 98 tablettát tartalmazó kiszerelés

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia
Tel: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg perampanel filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 147,0 mg laktóz-monohidrát 10 mg-os tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Zöld, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E296”, másik oldalán „10” mélynyomású felirattal ellátott tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fycompa a 12 éves kort betöltött epilepsziás betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak adjuváns kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Fycompa-t a hatásosság és tolerálhatóság közötti optimális egyensúly elérése érdekében a beteg egyéni reagálásától függően titrálni kell.

A perampanelt szájon át, naponta egyszer, lefekvés előtt kell bevenni.

A perampanel 4-12 mg-os adagokban hatásosnak bizonyult a parciális görcsrohamok kezelésében.

A Fycompa-val végzett kezelést napi 2 mg-os adaggal kell kezdeni. A klinikai választól és a toleranciától függően az adag napi 4-8 mg-os fenntartó adagra emelhető, napi 2 mg-os lépésekben. A napi 8 mg-os dózis mellett észlelhető egyéni klinikai választól és toleranciától függően az adag 2 mg-os lépésekben napi 12 mg-ig emelhető. Azoknál a betegeknél, akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek nem rövidítik meg a perampanel felezési idejét (lásd 4.5 pont), a dózisémelések között legalább 2 hétnek kell eltelnie. Azoknál a betegeknél, akik a perampanel felezési idejét megrövidítő gyógyszereket (lásd 4.5 pont) szednek egyidejűleg, a dózisémelések között legalább egy hétnek kell eltelnie.

A Fycompa leállításkor a dózist fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Egyszeri kihagyott adag: Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a betegnek várnia kell, és a következő esedékes dózist kell bevennie.

Amennyiben több dózis maradt ki a felezési idő 5-szörösénél (3 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat nem szedő, és 1 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat (anti-epileptic drugs, AED) szedő betegek esetében (lásd 4.5 pont)) rövidebb, folyamatos időszak során, megfontolandó a kezelés újrakezdése az utolsó dózisszinttel kezdve.

Ha a felezési idő több mint 5-szörösét kitevő, folyamatos időszakban hagyta ki a beteg a perampanel szedését, a kezdő dózissra vonatkozó, fentebb megadott javaslatokat kell követni.

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

A Fycompa-val epilepsziában végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen állapítani, eltérően reagálnak-e a kezelésre a fiatalabb vizsgálati személyekhez képest. Kiloncsázót, (nem epilepszia javallatban végzett kettős-vak vizsgálatok során) perampanellel kezelt idős betegekre vonatkozó biztonságossági adatok elemzése nem mutatott az életkorral összefüggő különbségeket a biztonságossági profilban. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a perampanel-expozícióban nincsenek az életkorral összefüggő eltérések, az eredmények arra utalnak, hogy idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A perampanelt idős betegek esetében óvatosan, az egyidejűleg több gyógyszert szedő betegeknél lehetséges gyógyszerkölcsonhatásokat figyelembe véve kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy haemodialysisben részesülő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis emelését a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell végezni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adagolást napi 2 mg-mal lehet kezdeni. A dózist legfeljebb 2 hetente, a tolerálhatóságtól és a hatásosságtól függően 2 mg-os lépésekben kell emelni.

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a perampanel dózisa nem haladhatja meg a 8 mg-ot.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek

A perampanel biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fycompa-t egyszeri orális dózisban, lefekvéskor kell bevenni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. A tablettákat nem szabad összerágni, porrá törni vagy kettéosztani. A tablettákat nem lehet pontosan elfelezni, mivel nincs rajtuk törővonal. Annak biztosítása érdekében, hogy a beteg a teljes dózist megkapja, a tablettát egészben, szétrágás és porrá törés nélkül kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Beszámoltak arról, hogy a különböző javallatok miatt antiepileptikumokkal kezelt betegek között suicid gondolatok és viselkedés fordult elő. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok meta-analízise szintén az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kockázatának enyhe növekedését mutatta. A kockázat mechanizmusa nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok alapján a perampanel okozta kockázatnövekedés lehetősége nem zárható ki. Ezért a betegeknél az öngyilkossági gondolatokra és viselkedésre utaló jeleket ellenőrizni kell, és meg kell fontolni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondozóikat) tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés tünetei jelentkeznek.

Idegrendszeri zavarok

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.7 pont).

Orális fogamzásgátlók

A Fycompa napi 12 mg-os adagokban csökkentheti a progesztatív szereket tartalmazó hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért ilyen esetekben a fogamzásgátlás valamilyen egyéb, nem hormonális formája javasolt a Fycompa alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A kezelés vége

A visszacsapási görcsrohamok kialakulási esélyének minimalizálása érdekében a gyógyszer fokozatos megvonása javasolt (lásd 4.2 pont). A hosszú felezési idő és az ennek betudható lassú plazmakoncentráció-csökkenés miatt azonban a perampanel hirtelen is abba lehet hagyni, ha ez feltétlenül szükséges.

Elesés

Fokozottabbnak tűnik az elesés kockázata, különösen az idős betegek esetében. Az ennek hátterében álló ok azonban nem tisztázott.

Agresszív viselkedés

Perampanel-kezelésben részesülő betegeknél agresszív és ellenséges viselkedésről számoltak be. Klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegeknél magasabb dózisok mellett nagyobb gyakorisággal jelentettek agressziót, dühöt és ingerlékenységet. A jelentett események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és a betegek állapota spontán módon vagy a dózis módosítása után rendeződött. Ugyanakkor néhány betegnél (a perampanellel végzett klinikai vizsgálatok során <1%-ban) megfigyeltek mások bántalmazásával kapcsolatos gondolatokat, fizikai támadást, illetve fenyegető viselkedést. Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét arra, hogy azonnal értesítsenek egy egészségügyi szakembert, ha jelentős változást észlelnek a beteg hangulatában vagy viselkedésmintájában. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a perampanel dózisát csökkenteni kell, illetve súlyos tünetek esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést.

Abususpotenciál

Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében szerhasználat szerepel, és ilyen esetekben ellenőrizni kell a perampanel-abusus tüneteinek esetleges kialakulását.

Egyidejűleg alkalmazott CYP3A-induktor antiepileptikus gyógyszerek

A kezelés állandó adagban alkalmazott perampanellel történő kiegészítése után a válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg CYP3A-enziminduktor antiepileptikus gyógyszereket (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kaptak, mint az egyidejűleg nem enziminduktor antiepileptikus készítményekkel kezelt betegek esetében. Az 50%-os válaszarány enziminduktor antiepileptikumok egyidejű alkalmazása esetén a 4 mg-mal kezelt csoportban 23,0%, a 8 mg-mal kezelt csoportban 31,5%, a 12 mg-mal kezelt csoportban pedig 30,0% volt, amikor azonban nem enziminduktor antiepileptikummal együtt alkalmazták a perampanelt, akkor ez az arány 33,3%, 46,5%, illetve 50,0% volt. Ellenőrizni kell a betegeknél a terápiás választ, amikor az egyidejűleg alkalmazott nem enziminduktor antiepileptikus gyógyszerrel egy enziminduktor gyógyszerre váltanak, és viszont. Az egyéni klinikai választól és toleranciától függően egyszerre 2 mg-os adagokban lehet emelni vagy csökkenteni az dózist (lásd 4.2 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott (nem antiepileptikus) citokróm P450-serkentő vagy -gátló gyógyszerek

Citokróm P450-serkentő vagy -gátló szerek kezeléshez való hozzáadása vagy elhagyása esetén gondosan ellenőrizni kell a betegeknél a toleranciát és a klinikai választ, mivel a perampanel plazmaszintje csökkenhet vagy emelkedhet, ezért a perampanel dózisének megfelelő módosítására lehet szükség.

Monoterápia

A klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegek 2-6,5%-ánál sikerült rohammentességet elérni a kezelés utolsó 28 napjában, míg ez az arány a placebót szedők között 0-1,7% volt. Az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus gyógyszerek perampanel-monoterápia alkalmazása céljából történő megvonásáról nincsenek adatok.

A Fycompa laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Fycompa nem tekinthető a citokróm P450 és UGT enzimek erős serkentőjének vagy gátlójának (lásd 5.2 pont).

Oralis fogamzásgátlók

Olyan egészséges nők esetében, akik 12 mg Fycompa-t 21 napon át kaptak egy kombinált orális fogamzásgátlóval egyidejűleg, a Fycompa csökkentette a levonorgesztrel-expozíciót (az átlagos C_{max} - és AUC-értékek egyaránt 40%-kal csökkentek) (ez azonban napi 4 vagy 8 mg-os adag mellett nem volt megfigyelhető). Az etinilösztadiol AUC-értékeit a Fycompa 12 mg-os adagban nem befolyásolta, míg a C_{max} 18%-kal csökkent. Ezért a napi 12 mg Fycompa-t igénylő nőknél figyelembe kell venni a progeszteron tartalmú orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának lehetőségét, és esetükben további megbízható módszer (intrauterin eszköz (IUD), gumióvszer) alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A Fycompa és az egyéb antiepileptikumok közötti kölcsönhatások

A Fycompa (legfeljebb naponta egyszer 12 mg-os adagban) és egyéb antiepileptikumok közötti lehetséges kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során mérték fel, és három összesített, III. fázisú vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték. A következő táblázat foglalja össze ezeknek az interakcióknak az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációra gyakorolt hatását.

Együtt adott antiepileptikum	Az antiepileptikum hatása a Fycompa koncentrációjára	A Fycompa hatása az antiepileptikum koncentrációjára
Karbamazepin	Harmadára csökkenti	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klobazám	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klonazepám	Nincs hatás	Nincs hatás
Lamotrigin	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Levetiracetám	Nincs hatás	Nincs hatás
Oxkarbazepin	Felére csökkenti	35%-os emelkedés ¹⁾
Fenobarbitál	Nincs hatás	Nincs hatás
Fenitoin	Felére csökkenti	Nincs hatás
Topiramát	20%-os csökkenés	Nincs hatás
Valproinsav	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Zonisamid	Nincs hatás	Nincs hatás

5) A monohidroxi-karbazepin aktív metabolitot nem értékelték.

Bizonyos enziminduktorként ismert antiepileptikumokról (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kimutatták, hogy növelik a perampanel clearance-ét, és ennek következtében csökkentik a perampanel plazmakoncentrációját.

Az erős enziminduktorként ismert karbamazepin egy egészséges vizsgálati személyekkel végzett vizsgálat során kétharmadával csökkentette a perampanel-szintet.

Hasonló eredményt figyeltek meg egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek. A Fycompa teljes clearance-e emelkedett, amikor a metabolikus enzimek induktoraiként ismert karbamazepinnel (3-szoros emelkedés), fenitoinnal (2-szeres emelkedés) és oxkarbazepinnel (2-szeres emelkedés) együtt alkalmazták (lásd 5.2 pont). Ezt a hatást figyelembe kell venni, és kezelni kell, amikor ezeket az antiepileptikumokat beiktatják vagy elhagyják a beteg kezelési rendjéből.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a Fycompa a legmagasabb vizsgált perampanel dózis (12 mg/nap) mellett nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a klonazepám, a levetiracetám, a fenobarbitál, a fenitoin, a topiramát, a zonisamid, a karbamazepin, a klobazám, a lamotrigin és a valproinsav clearance-ét.

Az epilepsziás betegpopulációban végzett farmakokinetikai elemzés során megállapították, hogy a perampanel 26%-kal csökkenti az oxkarbazepin clearance-ét. Az oxkarbazepint a citoszolban található reduktáz enzim gyorsan metabolizálja a monohidroxi-karbazepin nevű aktív metabolittá. A perampanel monohidroxi-karbazepin koncentrációra gyakorolt hatása nem ismert.

A perampanelt a klinikai hatás eléréséig, az egyéb antiepileptikumoktól függetlenül kell adagolni.

A perampanel hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 6 mg 20 napon át) 13%-kal csökkentette a midazolám AUC-értékét. Magasabb Fycompa-adagok mellett nem zárható ki a midazolám (illetve egyéb érzékeny CYP3A-szubsztrátok) expozíciójának nagyobb mértékű csökkenése.

A citokróm P450-induktorok hatása a perampanel farmakokinetikájára

A citokróm P450 erős induktorai, például a rifampicin és az orbáncfű várhatóan csökkentik a perampanel koncentrációját. A felbamátról kimutatták, hogy csökkenti bizonyos gyógyszerek koncentrációját, és a perampanel koncentrációját is csökkentheti.

A citokróm P450-gátlók hatása a perampanel farmakokinetikájára

Egészséges alanyoknál a citokróm P450-gátló ketokonazol (naponta egyszer 400 mg, 10 napon át) 20%-kal növelte a Fycompa AUC-értékét és 15%-kal meghosszabbította a Fycompa felezési idejét (67,8 órára az 58,4 órához képest). Nem zárható ki a nagyobb mértékű hatás, amennyiben a perampanel a ketokonazolénál hosszabb felezési idejű CYP3A-gátlóval együtt adják, vagy ha az inhibitorral végzett kezelés hosszabb időtartamú. A citokróm P450 egyéb izoformáinak erős inhibitorai is növelhetik a perampanel koncentrációját.

Levodopa. Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 4 mg, 19 napon át) nem volt hatással a levodopa C_{max} - vagy AUC-értékére.

Alkohol

Egy egészséges személyekkel végzett farmakodinámiás interakciós vizsgálat során megállapították, hogy a perampanel éberséget és élénkséget igénylő feladatokra, például gépjárművezetésre gyakorolt hatása magának az alkoholnak a hatásaival additív vagy szuperadditív volt. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét (lásd 5.1 pont). Ezek a hatások akkor is megfigyelhetők, ha a Fycompa-t más központi idegrendszeri depresszánssal együtt alkalmazzák.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek esetében végeztek.

Serdülő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok populációs farmakokinetikai elemzése során nem volt a serdülő populáció és az általános populáció között észlelhető különbség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, illetve fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Fycompa alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében csak akkor javasolt, ha ez egyértelműen szükséges.

Terhesség

A perampanel terhes nőknél történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhesség kimenetele) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek patkányok és nyulak esetében nem mutattak semmilyen teratogén hatást, de patkányoknál toxikus anyai dózisok mellett embriotoxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A Fycompa alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Szoptatás

Laktáló patkányokon végzett vizsgálatok a perampanel és/vagy metabolitjai tejben való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a perampanel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A Fycompa alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során nagy adagok mellett (30 mg/kg) a nőstény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenységére nem gyakorolt hatást a perampanel (lásd 5.3 pont). A perampanel emberi termékenységre gyakorolt hatását nem állapították meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fycompa közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára javasolt, hogy ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek bonyolult gépeket, és ne végezzenek potenciálisan veszélyes egyéb tevékenységeket, amíg ki nem derül, hogy esetükben befolyásolja-e a perampanel az ilyen feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összes kontrollos és nem kontrollos, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok során 1639 személy kapott perampanelt, közülük 1174 beteget 6 hónapig, 703 beteget pedig 12 hónapnál hosszabb ideig kezeltek.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások: Kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások gyakorisága a perampanel ajánlott, napi 4 mg-os, 8 mg-os és 12 mg-os adagjának szedésére randomizált betegek esetében rendre 1,7%, 4,2% és 13,7% volt, a placebo szedésére randomizált betegekénél pedig 1,4%. A gyógyszer elhagyásához leggyakrabban (a teljes perampanel-csoportban legalább 1%-os gyakorisággal, és a placebo melletti gyakoriságnál nagyobb arányban) vezető mellékhatás a szédülés és a somnolentia volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a Fycompa-val végzett összes klinikai vizsgálat biztonságossági adatbázisának áttekintése alapján azonosított mellékhatások vannak felsorolva, szervrendszer és gyakoriság szerint. A kezdeti áttekintés során figyelembe vették az epilepszia javallatban végzett kettős-vak, III. fázisú vizsgálatok során észlelt, a kezelésből eredően fellépett összes olyan nemkívánatos eseményt (treatment emergent adverse events, TEAE), amely a teljes Fycompa-csoportba tartozó betegek legalább 2%-ánál előfordult. Szintén figyelembe vették az alábbiakat: placebo mellett észleltnél magasabb előfordulási arány; erősség, súlyosság, illetve a gyógyszeresedés abbahagyási gyakorisága a nemkívánatos események miatt; az expozíció és a dózis-válasz elemzése; valamint a Fycompa farmakológiaiájának való megfelelés. Azokat a TEAE-ket, amelyek alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, de megfeleltek a gyakrabban előforduló TEAE-k kritériumainak, szintén figyelembe vették. A mellékhatások osztályozása a következő rendszer szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

A napi 2 mg-os dózist ebbe a felmérésbe azért nem vették bele, mert nem tekintik hatékony dózissnak, és a TEAE-k gyakorisága ebben a dóziscsoportban általában hasonló volt placebo-csoportéhoz vagy alacsonyabb volt annál.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy Fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek		Agresszió Düh Szorongás Zavart tudatállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Somnolentia	Ataxia Dysathria Egyensúlyzavarok Ingerlékenység
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás
Általános tünetek		Járászavar Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés

Gyermekek

A klinikai vizsgálatok 143 serdülőt tartalmazó adatbázisa szerint a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága serdülők esetében várhatóan megegyezik a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A perampanel túladagolására vonatkozóan kevés a humán klinikai tapasztalat. Beszámoltak egy olyan szándékos túladagolásról, amely akár 264 mg-os dózist is eredményezhetett. Ennek következtében megváltozott mentális státusz, izgatottság és agresszív viselkedés fordult elő a betegnél, ami maradványtünet nélkül rendeződött. A perampanel hatásainak nincs specifikus ellenszere. Általános szupportív kezelés javallt, amely magában foglalja az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a perampanel által okozott hatások hosszabb ideig fennmaradhatnak. Az alacsony renalis clearance miatt nem valószínű, hogy bizonyos beavatkozások, például a forszírozott diuresis, a dialysis vagy a haemoperfúzió hasznosak lennének.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC-kód: N03AX22

Hatásmechanizmus

A perampanel az adott gyógyszer-csoport első képviselője, a poszt-szinaptikus neuronokon található α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) glutamát-receptor szelektív, nem kompetitív antagonistája. A glutamát az elsődleges excitátoros neurotranszmitter a központi idegrendszerben, és szerepet játszik a neuronok túlstimulálása okozta számos neurológiai betegségben. Vélhetően az AMPA-receptorok glutamát általi aktiválása felelős az agyban zajló legtöbb gyors excitátoros szinaptikus átvitelért. *In vitro* vizsgálatok során a perampanel nem mutatott versengést az AMPA-val az AMPA-receptorhoz való kötődésben, de a nem kompetitív AMPA-receptor antagonisták leszorították a perampanel a kötődésből, ami azt mutatja, hogy a perampanel az AMPA-receptor nem kompetitív antagonistája. *In vitro* a perampanel gátolta az AMPA által indukált intracelluláris kalciumszint-növekedést (az N-metil-D-aszpartát-indukált növekedést azonban nem). *In vivo* a perampanel jelentősen megnyújtotta a görcsroham latenciát egy AMPA által indukált görcsroham-modellben.

A perampanel emberben kifejtett antiepileptikus hatásának pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A parciális görcsrohamok terén végzett 3 hatásossági vizsgálat során összegyűjtött adatok alapján egy farmakokinetikai-farmakodinámiás (hatásossági) elemzést végeztek. A perampanel-expozíció összefüggést mutat a görcsrohamok gyakoriságának csökkenésével.

Pszichomotoros teljesítmény. Egészséges önkénteseknél 8 mg-os és 12 mg-os egyszeri és többszöri dózisok dózisfüggő módon károsították a pszichomotoros teljesítményt. A perampanel összetett feladatokra, például a gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatásai az alkohol károsító hatásaival additívak vagy szuperadditívak voltak. A pszichomotoros teljesítmény vizsgálatának eredményei a perampanel adagolásának abbahagyását követő 2 héten belül visszatértek a kiindulási értékekre.

Kognitív funkció. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, melynek során standard értékelések sorával vizsgálták a perampanel éberségre és memóriára gyakorolt hatásait, a perampanel egyszeri és többszöri, legfeljebb napi 12 mg-os adagjai után nem észlelték a perampanel ilyen hatásait.

Éberség és hangulat. Az éberségi szint (élénkség) dózisfüggő mértékben csökkent olyan egészséges önkéntesek esetében, akiknek napi 4-12 mg perampanel adagot adtak. A hangulat csak napi 12 mg adagolását követően romlott. A hangulatváltozások kismértékűek voltak és az éberség általános csökkenését tükrözték. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása felerősítette az alkohol élénkségre és éberségre kifejtett hatásait is, valamint fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét.

Szív-elektrofiziológia. A perampanel naponta legfeljebb 12 mg-os adagokban adva nem nyújtotta meg a QTc-időt, valamint nem gyakorolt dózisfüggő vagy klinikailag jelentős hatást a QRS-időtartamra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három járulékos (adjunktív) terápiás, 19 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, többcentrumos, felnőttek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat során igazolták a Fycompa hatásosságát a parciális görcsrohamokban. A vizsgálati alanyoknak másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális görcsrohamaik voltak, amelyek nem voltak megfelelően uralhatók egy-három egyidejűleg szedett antiepileptikummal. Feltétel volt, hogy egy 6 hetes kiindulási időszakban a

vizsgálati alanyoknak több mint öt görcsrohamuk legyen 25 napot meg nem haladó rohammentes időszakkal. Ebben a három vizsgálatban a vizsgálati személyek epilepsziájának átlagos időtartama hozzávetőleg 21,06 év volt. A betegek 85,3-89,1%-a két-három antiepileptikumot szedett párhuzamosan, egyidejű nervus vagus stimulációval vagy anélkül.

Két vizsgálat (a 304-es és 305-ös vizsgálat) során a Fycompa napi 8 és 12 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval, a harmadik vizsgálat (a 306-os vizsgálat) során pedig a Fycompa napi 2, 4 és 8 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval. Egy 6 hetes kiindulási szakaszt követően, melyben meghatározták a randomizáció előtti kiindulási görcsroham-gyakoriságot, mindhárom vizsgálatban randomizálták a vizsgálati személyeket, és adagjukat a randomizált dóziséig titrálták. A titrálási szakaszban mindhárom vizsgálatban napi 2 mg-mal kezdték a kezelést, és a dózist hetente napi 2 mg-os lépésekben emelték a céldózis eléréséig. Tűrhetetlen nemkívánatos eseményeket tapasztaló vizsgálati személyek esetében a dózist változatlanul lehetett hagyni vagy csökkenteni lehetett a korábban tolerált dózissá. A titrálási szakaszt mindhárom vizsgálatban egy 13 hétig tartó fenntartó szakasz követte, melynek során a betegek továbbra is állandó adagban kapták a Fycompát.

Az összesített 50%-os reszponder arány a placebo esetében 19%, a 4 mg-os dózis esetében 29%, a 8 mg-os dózis esetében 35%, a 12 mg-os dózis esetében pedig 35% volt. A placebo-csoporthoz viszonyítva a napi 4 mg-os (306-os vizsgálat), napi 8 mg-os (304-es, 305-ös és 306-os vizsgálat), valamint a napi 12 mg-os (304-es és 305-ös vizsgálat) dózisú Fycompa-kezelés mellett statisztikailag szignifikáns hatást figyeltek meg a 28 napos (a kiindulási állapottól a kezelési szakaszig) görcsroham-gyakoriság csökkenését illetően. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel adjunktív kezelésként, 4 mg és 12 mg közötti adagban történő napi egyszeri adása ebben a populációban szignifikánsan hatásosabb a placebónál.

Placebo-kontrollos vizsgálatokból származó adatok azt igazolják, hogy a Fycompa 4 mg-os dózisának napi egyszeri alkalmazása mellett klinikailag jelentős javulás tapasztalható a rohamkontrollban, és ez az előny fokozódik, ha az adagot napi 8 mg-ra emelik. Az általános populációban a 12 mg-os dózis mellett nem volt észlelhető hatásosságbeli előny a 8 mg-os dózishoz viszonyítva. A 12 mg-os dózis mellett néhány olyan beteg esetében figyeltek meg előnyt, akik tolerálták a 8 mg-os dózist, de az erre adott klinikai válasz nem volt elégséges. A görcsrohamok gyakoriságában klinikailag jelentős csökkenést sikerült elérni placebóhoz képest már az adagolás második hetére, amikor a betegek elérték a napi 4 mg-os dózist.

Nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat

A randomizált vizsgálatokat teljesítő betegek kilencvenhét százaléka bevonásra került a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (n = 1186). A randomizált vizsgálat betegeit 16 hétre perampanel szedésére állították át, amit egy hosszú távú fenntartó időszak (≥ 1 év) követett. Az átlagos napi adag középértéke 10,05 mg volt.

A három pivotális, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatba 143, 12 és 18 év közötti serdülőt vontak be. A serdülők körében kapott eredmények a felnőtt populációban tapasztaltakhoz hasonlóak voltak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Fycompa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a terápiarezisztens epilepsziákban (lokalizációhoz kötött és életkorhoz kötött epilepszia szindrómák) (lásd 4.2 pont, serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perampanel farmakokinetikáját egészséges felnőtt vizsgálati személyek (18-79 éves életkor-tartomány), parciális görcsrohamokban szenvedő felnőttek és serdülők, Parkinson-kórban szenvedő felnőttek, diabeteses neuropathiában szenvedő felnőttek, sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek, valamint májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek esetében vizsgálták.

Felszívódás

Oralis alkalmazás után a perampanel azonnal felszívódik, kifejezett first-pass metabolizmus jele nélkül. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Ha étellel együtt alkalmazzák, akkor a plazmában kisebb csúcskoncentrációt ér el, és a csúcskoncentráció 2 órával később alakul ki, mint az éhgyomorra történő adagolás esetén.

Eloszlás

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a perampanel körülbelül 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel nem szubsztrátja vagy jelentős inhibitora az 1B1 és 1B3 szerves anion transzporter polipeptidnek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es szerves anion transzporternek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as szerves kation transzporternek (OCT), valamint a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztens protein (BCRP) efflux transzportereknek.

Biotranszformáció

A perampanel főként oxidáció és az azt követő glükuronidáció útján nagy mértékben metabolizálódik. Az elsődleges oxidatív metabolizmust rekombináns humán CYP enzimekkel és humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a CYP3A mediálja. Ugyanakkor a metabolizmus nem teljesen tisztázott, és egyéb anyagcsereutak nem zárhatók ki.

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel beadását követően perampanel-metabolitok csak nyomokban voltak megfigyelhetők a plazmában.

Elimináció

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel 8 egészséges, idős vizsgálati személynek történt beadása után a visszanyert radioaktivitás 30%-a volt kimutatható a vizeletben és 70%-a a székletben. A vizeletből és a székletből visszanyert radioaktivitás főként oxidatív és konjugált metabolitok keverékéből állt. Tizenkilenc fázis I vizsgálat során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzése során a perampanel átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 105 óra volt. Az erős CYP3A4-induktor karbamazepinnel együtt alkalmazva az átlagos felezési idő ($t_{1/2}$) 25 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges vizsgálati személyek esetében a perampanel plazmakoncentrációja a 2-12 mg-os dózistartományban egyenes arányban nőtt a beadott dózisokkal. Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, lineáris összefüggést állapítottak meg a dózis és a perampanel plazmakoncentrációja között.

Különleges betegpopulációk

Májkárosodás

A perampanel farmakokinetikáját 12, enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő (az enyhe májkárosodás Child-Pugh A, a közepes fokú Child-Pugh B stádiumnak felelt meg) vizsgálati személy esetében értékelték 1 mg-os egyszeri dózist követően, 12 egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező személlyel összehasonlítva. A nem kötött perampanel átlagos látszólagos clearance-e enyhe károsodásban szenvedő személyeknél 188 ml/perc volt a kontroll párjaik 338 ml/perces értékéhez képest, a közepes fokú károsodásban szenvedő személyeknél pedig 120 ml/perc volt a kontroll párjaik 392 ml/perces értékéhez képest. A $t_{1/2}$ hosszabb volt az enyhe fokú károsodásban (306 óra vs. 125 óra) és a közepes fokú károsodásban (295 óra vs. 139 óra) szenvedő betegeknél a hasonló adatokkal rendelkező egészséges személyekhez képest.

Vesekárosodás

A perampanel farmakokinetikáját illetően vesekárosodásban szenvedő betegeknél szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A perampanel eliminációja szinte kizárólag metabolizmus útján történik,

amit a metabolitok gyors kiválasztódása követ. A plazmában perampanel-metabolitok csak nyomokban figyelhetők meg. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 39 és 160 ml/perc közötti kreatinin-clearance-értékkel rendelkező betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-ét nem befolyásolta a kreatinin-clearance.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-e 17%-kal alacsonyabb volt nőknél (0,605 l/óra), mint férfiaknál (0,730 l/óra).

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 12 és 74 év közötti betegek bevonásával végeztek, az életkor nem gyakorolt jelentős hatást a perampanel clearance-ére.

Gyermekek

III. fázisú klinikai vizsgálatok serdülő betegeinek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során nem volt észlelhető különbség a serdülő populáció és az általános populáció között.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Gyógyszerinterakciók in vitro vizsgálata

Gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása

Humán májmikroszómákban a perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2C8 és UGT1A9 enzimre fejtett ki gyenge gátló hatást.

Gyógyszermetabolizáló enzimek serkentése

A perampanelről megállapították, hogy tenyésztett humán májsejtekben pozitív kontrollokkal (köztük fenobarbitállal, rifampicinnel) összehasonlítva a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2B6 enzimre (30 $\mu\text{mol/l}$), valamint a CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) enzimre fejt ki gyenge serkentő hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során a nőtény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg a maximálisan tolerálható dózis (30 mg/kg) mellett, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenysége nem gyakorolt hatást a perampanel.

A tejbe való kiválasztódást a 10. postpartum napon mérték patkányoknál. A szint egy óra elteltével tetőzött, és a plazmaszint 3,65-szeresének felelt meg.

Egy patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődéstudományi vizsgálatban toxikus anyai dózisok mellett kóros ellési és szoptatási körülményeket figyeltek meg, és az utódoknál emelkedett a halvaszületések száma. Az utódok viselkedése és reprodukciós fejlődése nem károsodott, de a fizikális fejlődés egyes paraméterei némi késést mutattak, ami valószínűleg a perampanel központi idegrendszerre gyakorolt farmakológiai alapú hatásainak következménye. A placentán való átjutás viszonylag csekély, a beadott dózis 0,09%-a vagy még kevesebb része volt kimutatható a magzatban.

A nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a perampanel nem volt genotoxikus, és nem rendelkezett karcinogén potenciállal. A maximálisan tolerálható adagok patkányoknak és majmoknak történő adása farmakológiai alapú központi idegrendszeri tüneteket és a vizsgálat végén mért csökkent testtömeget eredményezett. A klinikai patológiai vagy kórszövettani vizsgálatok során nem észleltek közvetlenül a perampanelnek tulajdonítható elváltozásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz

Povidon K-29/32

Mikrokristályos cellulóz

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz 2910

Talkum

Makrogol 8000

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

FD&C Blue 2 indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buborékcsomagolás

7, 28, 84 és 98 tablettát tartalmazó kiszerelés

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia
Tel: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 12 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

12 mg perampanel filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 145,0 mg laktóz-monohidrát 12 mg-os tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Kék, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E297”, másik oldalán „12” mélynyomású felirattal ellátott tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fycompa a 12 éves kort betöltött epilepsziás betegek másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamainak adjuváns kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Fycompa-t a hatásosság és tolerálhatóság közötti optimális egyensúly elérése érdekében a beteg egyéni reagálásától függően titrálni kell.

A perampanelt szájon át, naponta egyszer, lefekvés előtt kell bevenni.

A perampanel 4-12 mg-os adagokban hatásosnak bizonyult a parciális görcsrohamok kezelésében.

A Fycompa-val végzett kezelést napi 2 mg-os adaggal kell kezdeni. A klinikai választól és a toleranciától függően az adag napi 4-8 mg-os fenntartó adagra emelhető, napi 2 mg-os lépésekben. A napi 8 mg-os dózis mellett észlelhető egyéni klinikai választól és toleranciától függően az adag 2 mg-os lépésekben napi 12 mg-ig emelhető. Azoknál a betegeknél, akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek nem rövidítik meg a perampanel felezési idejét (lásd 4.5 pont), a dózisémelések között legalább 2 hétnek kell eltelnie. Azoknál a betegeknél, akik a perampanel felezési idejét megrövidítő gyógyszereket (lásd 4.5 pont) szednek egyidejűleg, a dózisémelések között legalább egy hétnek kell eltelnie.

A Fycompa leállításkor a dózist fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Egyszeri kihagyott adag: Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a betegnek várnia kell, és a következő esedékes dózist kell bevennie.

Amennyiben több dózis maradt ki a felezési idő 5-szörösénél (3 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat nem szedő, és 1 hét a perampanel metabolizmusát serkentő antiepileptikumokat (anti-epileptic drugs, AED) szedő betegek esetében (lásd 4.5 pont)) rövidebb, folyamatos időszak során, megfontolandó a kezelés újrakezdése az utolsó dózisszinttel kezdve.

Ha a felezési idő több mint 5-szörösét kitevő, folyamatos időszakban hagyta ki a beteg a perampanel szedését, a kezdő dózissra vonatkozó, fentebb megadott javaslatokat kell követni.

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

A Fycompa-val epilepsziában végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen állapítani, eltérően reagálnak-e a kezelésre a fiatalabb vizsgálati személyekhez képest. Kiloncsázót, (nem epilepszia javallatban végzett kettős-vak vizsgálatok során) perampanellel kezelt idős betegekre vonatkozó biztonságossági adatok elemzése nem mutatott az életkorral összefüggő különbségeket a biztonságossági profilban. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a perampanel-expozícióban nincsenek az életkorral összefüggő eltérések, az eredmények arra utalnak, hogy idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A perampanelt idős betegek esetében óvatosan, az egyidejűleg több gyógyszert szedő betegeknél lehetséges gyógyszerkölcsonhatásokat figyelembe véve kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy haemodialysisben részesülő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis emelését a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell végezni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adagolást napi 2 mg-mal lehet kezdeni. A dózist legfeljebb 2 hetente, a tolerálhatóságtól és a hatásosságtól függően 2 mg-os lépésekben kell emelni.

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a perampanel dózisa nem haladhatja meg a 8 mg-ot.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek

A perampanel biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fycompa-t egyszeri orális dózisban, lefekvéskor kell bevenni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. A tablettákat nem szabad összerágni, porrá törni vagy kettéosztani. A tablettákat nem lehet pontosan elfelezni, mivel nincs rajtuk törővonal. Annak biztosítása érdekében, hogy a beteg a teljes dózist megkapja, a tablettát egészben, szétrágás és porrá törés nélkül kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Beszámoltak arról, hogy a különböző javallatok miatt antiepileptikumokkal kezelt betegek között suicid gondolatok és viselkedés fordult elő. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok meta-analízise szintén az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kockázatának enyhe növekedését mutatta. A kockázat mechanizmusa nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok alapján a perampanel okozta kockázatnövekedés lehetősége nem zárható ki. Ezért a betegeknél az öngyilkossági gondolatokra és viselkedésre utaló jeleket ellenőrizni kell, és meg kell fontolni a megfelelő kezelést. A betegeket (és gondozóikat) tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés tünetei jelentkeznek.

Idegrendszeri zavarok

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.7 pont).

Orális fogamzásgátlók

A Fycompa napi 12 mg-os adagokban csökkentheti a progesztatív szereket tartalmazó hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért ilyen esetekben a fogamzásgátlás valamilyen egyéb, nem hormonális formája javasolt a Fycompa alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A kezelés vége

A visszacsapási görcsrohamok kialakulási esélyének minimalizálása érdekében a gyógyszer fokozatos megvonása javasolt (lásd 4.2 pont). A hosszú felezési idő és az ennek betudható lassú plazmakoncentráció-csökkenés miatt azonban a perampanel hirtelen is abba lehet hagyni, ha ez feltétlenül szükséges.

Elesés

Fokozottabbnak tűnik az elesés kockázata, különösen az idős betegek esetében. Az ennek hátterében álló ok azonban nem tisztázott.

Agresszív viselkedés

Perampanel-kezelésben részesülő betegeknél agresszív és ellenséges viselkedésről számoltak be. Klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegeknél magasabb dózisok mellett nagyobb gyakorisággal jelentettek agressziót, dühöt és ingerlékenységet. A jelentett események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és a betegek állapota spontán módon vagy a dózis módosítása után rendeződött. Ugyanakkor néhány betegnél (a perampanellel végzett klinikai vizsgálatok során <1%-ban) megfigyeltek mások bántalmazásával kapcsolatos gondolatokat, fizikai támadást, illetve fenyegető viselkedést. Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét arra, hogy azonnal értesítsenek egy egészségügyi szakembert, ha jelentős változást észlelnek a beteg hangulatában vagy viselkedésmintájában. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a perampanel dózisát csökkenteni kell, illetve súlyos tünetek esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést.

Abususpotenciál

Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében szerhasználat szerepel, és ilyen esetekben ellenőrizni kell a perampanel-abusus tüneteinek esetleges kialakulását.

Egyidejűleg alkalmazott CYP3A-induktor antiepileptikus gyógyszerek

A kezelés állandó adagban alkalmazott perampanellel történő kiegészítése után a válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg CYP3A-enziminduktor antiepileptikus gyógyszereket (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kaptak, mint az egyidejűleg nem enziminduktor antiepileptikus készítményekkel kezelt betegek esetében. Az 50%-os válaszarány enziminduktor antiepileptikumok egyidejű alkalmazása esetén a 4 mg-mal kezelt csoportban 23,0%, a 8 mg-mal kezelt csoportban 31,5%, a 12 mg-mal kezelt csoportban pedig 30,0% volt, amikor azonban nem enziminduktor antiepileptikummal együtt alkalmazták a perampanelt, akkor ez az arány 33,3%, 46,5%, illetve 50,0% volt. Ellenőrizni kell a betegeknél a terápiás választ, amikor az egyidejűleg alkalmazott nem enziminduktor antiepileptikus gyógyszerrel egy enziminduktor gyógyszerre váltanak, és viszont. Az egyéni klinikai választól és toleranciától függően egyszerre 2 mg-os adagokban lehet emelni vagy csökkenteni az dózist (lásd 4.2 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott (nem antiepileptikus) citokróm P450-serkentő vagy -gátló gyógyszerek

Citokróm P450-serkentő vagy -gátló szerek kezeléshez való hozzáadása vagy elhagyása esetén gondosan ellenőrizni kell a betegeknél a toleranciát és a klinikai választ, mivel a perampanel plazmaszintje csökkenhet vagy emelkedhet, ezért a perampanel dózisának megfelelő módosítására lehet szükség.

Monoterápia

A klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegek 2-6,5%-ánál sikerült rohammentességet elérni a kezelés utolsó 28 napjában, míg ez az arány a placebót szedők között 0-1,7% volt. Az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus gyógyszerek perampanel-monoterápia alkalmazása céljából történő megvonásáról nincsenek adatok.

A Fycompa laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Fycompa nem tekinthető a citokróm P450 és UGT enzimek erős serkentőjének vagy gátlójának (lásd 5.2 pont).

Oralis fogamzásgátlók

Olyan egészséges nők esetében, akik 12 mg Fycompa-t 21 napon át kaptak egy kombinált orális fogamzásgátlóval egyidejűleg, a Fycompa csökkentette a levonorgesztrel-expozíciót (az átlagos C_{max} - és AUC-értékek egyaránt 40%-kal csökkentek) (ez azonban napi 4 vagy 8 mg-os adag mellett nem volt megfigyelhető). Az etinilösztadiol AUC-értékeit a Fycompa 12 mg-os adagban nem befolyásolta, míg a C_{max} 18%-kal csökkent. Ezért a napi 12 mg Fycompa-t igénylő nőknél figyelembe kell venni a progeszteron tartalmú orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának lehetőségét, és esetükben további megbízható módszer (intrauterin eszköz (IUD), gumióvszer) alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A Fycompa és az egyéb antiepileptikumok közötti kölcsönhatások

A Fycompa (legfeljebb naponta egyszer 12 mg-os adagban) és egyéb antiepileptikumok közötti lehetséges kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során mérték fel, és három összesített, III. fázisú vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték. A következő táblázat foglalja össze ezeknek az interakcióknak az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációra gyakorolt hatását.

Együtt adott antiepileptikum	Az antiepileptikum hatása a Fycompa koncentrációjára	A Fycompa hatása az antiepileptikum koncentrációjára
Karbamazepin	Harmadára csökkenti	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klobazám	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Klonazepám	Nincs hatás	Nincs hatás
Lamotrigin	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Levetiracetám	Nincs hatás	Nincs hatás
Oxkarbazepin	Felére csökkenti	35%-os emelkedés ¹⁾
Fenobarbitál	Nincs hatás	Nincs hatás
Fenitoin	Felére csökkenti	Nincs hatás
Topiramát	20%-os csökkenés	Nincs hatás
Valproinsav	Nincs hatás	10%-nál kisebb mértékű csökkenés
Zonisamid	Nincs hatás	Nincs hatás

6) A monohidroxi-karbazepin aktív metabolitot nem értékelték.

Bizonyos enziminduktorként ismert antiepileptikumokról (karbamazepin, fenitoin, oxkarbazepin) kimutatták, hogy növelik a perampanel clearance-ét, és ennek következtében csökkentik a perampanel plazmakoncentrációját.

Az erős enziminduktorként ismert karbamazepin egy egészséges vizsgálati személyekkel végzett vizsgálat során kétharmadával csökkentette a perampanel-szintet.

Hasonló eredményt figyeltek meg egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek. A Fycompa teljes clearance-e emelkedett, amikor a metabolikus enzimek induktoraiként ismert karbamazepinnel (3-szoros emelkedés), fenitoinnal (2-szeres emelkedés) és oxkarbazepinnel (2-szeres emelkedés) együtt alkalmazták (lásd 5.2 pont). Ezt a hatást figyelembe kell venni, és kezelni kell, amikor ezeket az antiepileptikumokat beiktatják vagy elhagyják a beteg kezelési rendjéből.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a Fycompa a legmagasabb vizsgált perampanel dózis (12 mg/nap) mellett nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a klonazepám, a levetiracetám, a fenobarbitál, a fenitoin, a topiramát, a zonisamid, a karbamazepin, a klobazám, a lamotrigin és a valproinsav clearance-ét.

Az epilepsziás betegpopulációban végzett farmakokinetikai elemzés során megállapították, hogy a perampanel 26%-kal csökkenti az oxkarbazepin clearance-ét. Az oxkarbazepint a citoszolban található reduktáz enzim gyorsan metabolizálja a monohidroxi-karbazepin nevű aktív metabolittá. A perampanel monohidroxi-karbazepin koncentrációra gyakorolt hatása nem ismert.

A perampanelt a klinikai hatás eléréséig, az egyéb antiepileptikumoktól függetlenül kell adagolni.

A perampanel hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 6 mg 20 napon át) 13%-kal csökkentette a midazolám AUC-értékét. Magasabb Fycompa-adagok mellett nem zárható ki a midazolám (illetve egyéb érzékeny CYP3A-szubsztrátok) expozíciójának nagyobb mértékű csökkenése.

A citokróm P450-induktorok hatása a perampanel farmakokinetikájára

A citokróm P450 erős induktorai, például a rifampicin és az orbáncfű várhatóan csökkentik a perampanel koncentrációját. A felbamátról kimutatták, hogy csökkenti bizonyos gyógyszerek koncentrációját, és a perampanel koncentrációját is csökkentheti.

A citokróm P450-gátlók hatása a perampanel farmakokinetikájára

Egészséges alanyoknál a citokróm P450-gátló ketokonazol (naponta egyszer 400 mg, 10 napon át) 20%-kal növelte a Fycompa AUC-értékét és 15%-kal meghosszabbította a Fycompa felezési idejét (67,8 órára az 58,4 órához képest). Nem zárható ki a nagyobb mértékű hatás, amennyiben a perampanel a ketokonazolénál hosszabb felezési idejű CYP3A-gátlóval együtt adják, vagy ha az inhibitorral végzett kezelés hosszabb időtartamú. A citokróm P450 egyéb izoformáinak erős inhibitorai is növelhetik a perampanel koncentrációját.

Levodopa. Egészséges alanyoknál a Fycompa (naponta egyszer 4 mg, 19 napon át) nem volt hatással a levodopa C_{max} - vagy AUC-értékére.

Alkohol

Egy egészséges személyekkel végzett farmakodinámiás interakciós vizsgálat során megállapították, hogy a perampanel éberséget és élénkséget igénylő feladatokra, például gépjárművezetésre gyakorolt hatása magának az alkoholnak a hatásaival additív vagy szuperadditív volt. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét (lásd 5.1 pont). Ezek a hatások akkor is megfigyelhetők, ha a Fycompa-t más központi idegrendszeri depresszánssal együtt alkalmazzák.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek esetében végeztek.

Serdülő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok populációs farmakokinetikai elemzése során nem volt a serdülő populáció és az általános populáció között észlelhető különbség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, illetve fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Fycompa alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében csak akkor javasolt, ha ez egyértelműen szükséges.

Terhesség

A perampanel terhes nőknél történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhesség kimenetele) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek patkányok és nyulak esetében nem mutattak semmilyen teratogén hatást, de patkányoknál toxikus anyai dózisok mellett embriotoxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A Fycompa alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Szoptatás

Laktáló patkányokon végzett vizsgálatok a perampanel és/vagy metabolitjai tejben való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a perampanel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A Fycompa alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során nagy adagok mellett (30 mg/kg) a nőstény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenységére nem gyakorolt hatást a perampanel (lásd 5.3 pont). A perampanel emberi termékenységre gyakorolt hatását nem állapították meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fycompa közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A perampanel szédülést és somnolentiát okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek számára javasolt, hogy ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek bonyolult gépeket, és ne végezzenek potenciálisan veszélyes egyéb tevékenységeket, amíg ki nem derül, hogy esetükben befolyásolja-e a perampanel az ilyen feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összes kontrollos és nem kontrollos, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok során 1639 személy kapott perampanelt, közülük 1174 beteget 6 hónapig, 703 beteget pedig 12 hónapnál hosszabb ideig kezeltek.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások: Kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások gyakorisága a perampanel ajánlott, napi 4 mg-os, 8 mg-os és 12 mg-os adagjának szedésére randomizált betegek esetében rendre 1,7%, 4,2% és 13,7% volt, a placebo szedésére randomizált betegekénél pedig 1,4%. A gyógyszer elhagyásához leggyakrabban (a teljes perampanel-csoportban legalább 1%-os gyakorisággal, és a placebo melletti gyakoriságnál nagyobb arányban) vezető mellékhatás a szédülés és a somnolentia volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a Fycompa-val végzett összes klinikai vizsgálat biztonságossági adatbázisának áttekintése alapján azonosított mellékhatások vannak felsorolva, szervrendszer és gyakoriság szerint. A kezdeti áttekintés során figyelembe vették az epilepszia javallatban végzett kettős-vak, III. fázisú vizsgálatok során észlelt, a kezelésből eredően fellépett összes olyan nemkívánatos eseményt (treatment emergent adverse events, TEAE), amely a teljes Fycompa-csoportba tartozó betegek legalább 2%-ánál előfordult. Szintén figyelembe vették az alábbiakat: placebo mellett észleltnél magasabb előfordulási arány; erősség, súlyosság, illetve a gyógyszeresedés abbahagyási gyakorisága a nemkívánatos események miatt; az expozíció és a dózis-válasz elemzése; valamint a Fycompa farmakológiájának való megfelelés. Azokat a TEAE-ket, amelyek alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, de megfeleltek a gyakrabban előforduló TEAE-k kritériumainak, szintén figyelembe vették. A mellékhatások osztályozása a következő rendszer szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

A napi 2 mg-os dózist ebbe a felmérésbe azért nem vették bele, mert nem tekintik hatékony dózissnak, és a TEAE-k gyakorisága ebben a dóziscsoportban általában hasonló volt placebo-csoportéhoz vagy alacsonyabb volt annál.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy Fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek		Agresszió Düh Szorongás Zavart tudatállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Somnolentia	Ataxia Dysathria Egyensúlyzavarok Ingerlékenység
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás
Általános tünetek		Járászavar Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés

Gyermekek

A klinikai vizsgálatok 143 serdülőt tartalmazó adatbázisa szerint a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága serdülők esetében várhatóan megegyezik a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A perampanel túladagolására vonatkozóan kevés a humán klinikai tapasztalat. Beszámoltak egy olyan szándékos túladagolásról, amely akár 264 mg-os dózist is eredményezhetett. Ennek következtében megváltozott mentális státusz, izgatottság és agresszív viselkedés fordult elő a betegnél, ami maradványtünet nélkül rendeződött. A perampanel hatásainak nincs specifikus ellenszere. Általános szupportív kezelés javallt, amely magában foglalja az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a perampanelnek hosszú a felezési ideje, a perampanel által okozott hatások hosszabb ideig fennmaradhatnak. Az alacsony renalis clearance miatt nem valószínű, hogy bizonyos beavatkozások, például a forszírozott diuresis, a dialysis vagy a haemoperfúzió hasznosak lennének.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC-kód: N03AX22

Hatásmechanizmus

A perampanel az adott gyógyszer-csoport első képviselője, a poszt-szinaptikus neuronokon található α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) glutamát-receptor szelektív, nem kompetitív antagonistája. A glutamát az elsődleges excitátoros neurotranszmitter a központi idegrendszerben, és szerepet játszik a neuronok túlstimulálása okozta számos neurológiai betegségben. Vélhetően az AMPA-receptorok glutamát általi aktiválása felelős az agyban zajló legtöbb gyors excitátoros szinaptikus átvitelért. *In vitro* vizsgálatok során a perampanel nem mutatott versengést az AMPA-val az AMPA-receptorhoz való kötődésben, de a nem kompetitív AMPA-receptor antagonisták leszorították a perampanel a kötődésből, ami azt mutatja, hogy a perampanel az AMPA-receptor nem kompetitív antagonistája. *In vitro* a perampanel gátolta az AMPA által indukált intracelluláris kalciumszint-növekedést (az N-metil-D-aszpartát-indukált növekedést azonban nem). *In vivo* a perampanel jelentősen megnyújtotta a görcsroham latenciát egy AMPA által indukált görcsroham-modellben.

A perampanel emberben kifejtett antiepileptikus hatásának pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A parciális görcsrohamok terén végzett 3 hatásossági vizsgálat során összegyűjtött adatok alapján egy farmakokinetikai-farmakodinámiás (hatásossági) elemzést végeztek. A perampanel-expozíció összefüggést mutat a görcsrohamok gyakoriságának csökkenésével.

Pszichomotoros teljesítmény. Egészséges önkénteseknél 8 mg-os és 12 mg-os egyszeri és többszöri dózisok dózisfüggő módon károsították a pszichomotoros teljesítményt. A perampanel összetett feladatokra, például a gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatásai az alkohol károsító hatásaival additívak vagy szuperadditívak voltak. A pszichomotoros teljesítmény vizsgálatának eredményei a perampanel adagolásának abbahagyását követő 2 héten belül visszatértek a kiindulási értékekre.

Kognitív funkció. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, melynek során standard értékelések sorával vizsgálták a perampanel éberségre és memóriára gyakorolt hatásait, a perampanel egyszeri és többszöri, legfeljebb napi 12 mg-os adagjai után nem észlelték a perampanel ilyen hatásait.

Éberség és hangulat. Az éberségi szint (élénkség) dózisfüggő mértékben csökkent olyan egészséges önkéntesek esetében, akiknek napi 4-12 mg perampanel adtak. A hangulat csak napi 12 mg adagolását követően romlott. A hangulatváltozások kismértékűek voltak és az éberség általános csökkenését tükrözték. Napi 12 mg perampanel többszöri adagolása felerősítette az alkohol élénkségre és éberségre kifejtett hatásait is, valamint fokozta az 5 pontos hangulati állapot profil (Profile of Mood State) értékelő skálával mért düh, zavartság és depresszió mértékét.

Szív-elektrofiziológia. A perampanel naponta legfeljebb 12 mg-os adagokban adva nem nyújtotta meg a QTc-időt, valamint nem gyakorolt dózisfüggő vagy klinikailag jelentős hatást a QRS-időtartamra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három járulékos (adjunktív) terápiás, 19 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, többcentrumos, felnőttek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat során igazolták a Fycompa hatásosságát a parciális görcsrohamokban. A vizsgálati alanyoknak másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális görcsrohamaik voltak, amelyek nem voltak megfelelően uralhatók egy-három egyidejűleg szedett antiepileptikummal. Feltétel volt, hogy egy 6 hetes kiindulási időszakban a

vizsgálati alanyoknak több mint öt görcsrohamuk legyen 25 napot meg nem haladó rohammentes időszakkal. Ebben a három vizsgálatban a vizsgálati személyek epilepsziájának átlagos időtartama hozzávetőleg 21,06 év volt. A betegek 85,3-89,1%-a két-három antiepileptikumot szedett párhuzamosan, egyidejű nervus vagus stimulációval vagy anélkül.

Két vizsgálat (a 304-es és 305-ös vizsgálat) során a Fycompa napi 8 és 12 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval, a harmadik vizsgálat (a 306-os vizsgálat) során pedig a Fycompa napi 2, 4 és 8 mg-os adagjait hasonlították össze placebóval. Egy 6 hetes kiindulási szakaszt követően, melyben meghatározták a randomizáció előtti kiindulási görcsroham-gyakoriságot, mindhárom vizsgálatban randomizálták a vizsgálati személyeket, és adagjukat a randomizált dóziséig titrálták. A titrálási szakaszban mindhárom vizsgálatban napi 2 mg-mal kezdték a kezelést, és a dózist hetente napi 2 mg-os lépésekben emelték a céldózis eléréséig. Tűrhetetlen nemkívánatos eseményeket tapasztaló vizsgálati személyek esetében a dózist változatlanul lehetett hagyni vagy csökkenteni lehetett a korábban tolerált dózissá. A titrálási szakaszt mindhárom vizsgálatban egy 13 hétig tartó fenntartó szakasz követte, melynek során a betegek továbbra is állandó adagban kapták a Fycompát.

Az összesített 50%-os reszponder arány a placebo esetében 19%, a 4 mg-os dózis esetében 29%, a 8 mg-os dózis esetében 35%, a 12 mg-os dózis esetében pedig 35% volt. A placebo-csoporthoz viszonyítva a napi 4 mg-os (306-os vizsgálat), napi 8 mg-os (304-es, 305-ös és 306-os vizsgálat), valamint a napi 12 mg-os (304-es és 305-ös vizsgálat) dózisú Fycompa-kezelés mellett statisztikailag szignifikáns hatást figyeltek meg a 28 napos (a kiindulási állapottól a kezelési szakaszig) görcsroham-gyakoriság csökkenését illetően. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel adjunktív kezelésként, 4 mg és 12 mg közötti adagban történő napi egyszeri adása ebben a populációban szignifikánsan hatásosabb a placebónál.

Placebo-kontrollos vizsgálatokból származó adatok azt igazolják, hogy a Fycompa 4 mg-os dózisának napi egyszeri alkalmazása mellett klinikailag jelentős javulás tapasztalható a rohamkontrollban, és ez az előny fokozódik, ha az adagot napi 8 mg-ra emelik. Az általános populációban a 12 mg-os dózis mellett nem volt észlelhető hatásosságbeli előny a 8 mg-os dózishoz viszonyítva. A 12 mg-os dózis mellett néhány olyan beteg esetében figyeltek meg előnyt, akik tolerálták a 8 mg-os dózist, de az erre adott klinikai válasz nem volt elégséges. A görcsrohamok gyakoriságában klinikailag jelentős csökkenést sikerült elérni placebóhoz képest már az adagolás második hetére, amikor a betegek elérték a napi 4 mg-os dózist.

Nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat

A randomizált vizsgálatokat teljesítő betegek kilencvenhét százaléka bevonásra került a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (n = 1186). A randomizált vizsgálat betegeit 16 hétre perampanel szedésére állították át, amit egy hosszú távú fenntartó időszak (≥1 év) követett. Az átlagos napi adag középértéke 10,05 mg volt.

A három pivotális, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatba 143, 12 és 18 év közötti serdülőt vontak be. A serdülők körében kapott eredmények a felnőtt populációban tapasztaltakhoz hasonlóak voltak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Fycompa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a terápiarezisztens epilepsziákban (lokalizációhoz kötött és életkorhoz kötött epilepszia szindrómák) (lásd 4.2 pont, serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perampanel farmakokinetikáját egészséges felnőtt vizsgálati személyek (18-79 éves életkor-tartomány), parciális görcsrohamokban szenvedő felnőttek és serdülők, Parkinson-kórban szenvedő felnőttek, diabeteses neuropathiában szenvedő felnőttek, sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek, valamint májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek esetében vizsgálták.

Felszívódás

Oralis alkalmazás után a perampanel azonnal felszívódik, kifejezett first-pass metabolizmus jele nélkül. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Ha étellel együtt alkalmazzák, akkor a plazmában kisebb csúcskoncentrációt ér el, és a csúcskoncentráció 2 órával később alakul ki, mint az éhgyomorra történő adagolás esetén.

Eloszlás

In vitro vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a perampanel körülbelül 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a perampanel nem szubsztrátja vagy jelentős inhibitora az 1B1 és 1B3 szerves anion transzporter polipeptidnek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es szerves anion transzporternek (OATP), az 1-es, 2-es, 3-as szerves kation transzporternek (OCT), valamint a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztens protein (BCRP) efflux transzportereknek.

Biotranszformáció

A perampanel főként oxidáció és az azt követő glükuronidáció útján nagy mértékben metabolizálódik. Az elsődleges oxidatív metabolizmust rekombináns humán CYP enzimekkel és humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a CYP3A mediálja. Ugyanakkor a metabolizmus nem teljesen tisztázott, és egyéb anyagcsereutak nem zárhatók ki.

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel beadását követően perampanel-metabolitok csak nyomokban voltak megfigyelhetők a plazmában.

Elimináció

Radioaktív anyaggal jelölt perampanel 8 egészséges, idős vizsgálati személynek történt beadása után a visszanyert radioaktivitás 30%-a volt kimutatható a vizeletben és 70%-a a székletben. A vizeletből és a székletből visszanyert radioaktivitás főként oxidatív és konjugált metabolitok keverékéből állt. Tizenkilenc fázis I vizsgálat során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzése során a perampanel átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 105 óra volt. Az erős CYP3A4-induktor karbamazepinnel együtt alkalmazva az átlagos felezési idő ($t_{1/2}$) 25 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges vizsgálati személyek esetében a perampanel plazmakoncentrációja a 2-12 mg-os dózistartományban egyenes arányban nőtt a beadott dózissal. Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, lineáris összefüggést állapítottak meg a dózis és a perampanel plazmakoncentrációja között.

Különleges betegpopulációk

Májkárosodás

A perampanel farmakokinetikáját 12, enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő (az enyhe májkárosodás Child-Pugh A, a közepes fokú Child-Pugh B stádiumnak felelt meg) vizsgálati személy esetében értékelték 1 mg-os egyszeri dózist követően, 12 egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező személlyel összehasonlítva. A nem kötött perampanel átlagos látszólagos clearance-e enyhe károsodásban szenvedő személyeknél 188 ml/perc volt a kontroll párjaik 338 ml/perces értékéhez képest, a közepes fokú károsodásban szenvedő személyeknél pedig 120 ml/perc volt a kontroll párjaik 392 ml/perces értékéhez képest. A $t_{1/2}$ hosszabb volt az enyhe fokú károsodásban (306 óra vs. 125 óra) és a közepes fokú károsodásban (295 óra vs. 139 óra) szenvedő betegeknél a hasonló adatokkal rendelkező egészséges személyekhez képest.

Vesekárosodás

A perampanel farmakokinetikáját illetően vesekárosodásban szenvedő betegeknél szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A perampanel eliminációja szinte kizárólag metabolizmus útján történik,

amit a metabolitok gyors kiválasztódása követ. A plazmában perampanel-metabolitok csak nyomokban figyelhetők meg. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 39 és 160 ml/perc közötti kreatinin-clearance-értékkel rendelkező betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-ét nem befolyásolta a kreatinin-clearance.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő betegek bevonásával végeztek, a perampanel clearance-e 17%-kal alacsonyabb volt nőknél (0,605 l/óra), mint férfiaknál (0,730 l/óra).

Idősek (65 éves és idősebb személyek)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 12 mg perampanellel kezelt, parciális görcsrohamokban szenvedő, 12 és 74 év közötti betegek bevonásával végeztek, az életkor nem gyakorolt jelentős hatást a perampanel clearance-ére.

Gyermekek

III. fázisú klinikai vizsgálatok serdülő betegeinek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során nem volt észlelhető különbség a serdülő populáció és az általános populáció között.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

Gyógyszerinterakciók in vitro vizsgálata

Gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása

Humán májmikroszómákban a perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2C8 és UGT1A9 enzimre fejtett ki gyenge gátló hatást.

Gyógyszermetabolizáló enzimek serkentése

A perampanelről megállapították, hogy tenyésztett humán májsejtekben pozitív kontrollokkal (köztük fenobarbitállal, rifampicinnel) összehasonlítva a főbb hepaticus CYP és UGT enzimek közül a CYP2B6 enzimre (30 $\mu\text{mol/l}$), valamint a CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) enzimre fejt ki gyenge serkentő hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során a nőtény állatoknál elhúzódó és szabálytalan ösztroz-ciklust figyeltek meg a maximálisan tolerálható dózis (30 mg/kg) mellett, ugyanakkor ezek a változások nem voltak hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre. A hím állatok termékenysége nem gyakorolt hatást a perampanel.

A tejbe való kiválasztódást a 10. postpartum napon mérték patkányoknál. A szint egy óra elteltével tetőzött, és a plazmaszint 3,65-szeresének felelt meg.

Egy patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődéstudományi vizsgálatban toxikus anyai dózisok mellett kóros ellési és szoptatási körülményeket figyeltek meg, és az utódoknál emelkedett a halvaszületések száma. Az utódok viselkedése és reprodukciós fejlődése nem károsodott, de a fizikális fejlődés egyes paraméterei némi késést mutattak, ami valószínűleg a perampanel központi idegrendszerre gyakorolt farmakológiai alapú hatásainak következménye. A placentán való átjutás viszonylag csekély, a beadott dózis 0,09%-a vagy még kevesebb része volt kimutatható a magzatban.

A nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a perampanel nem volt genotoxikus, és nem rendelkezett karcinogén potenciállal. A maximálisan tolerálható adagok patkányoknak és majmoknak történő adása farmakológiai alapú központi idegrendszeri tüneteket és a vizsgálat végén mért csökkent testtömeget eredményezett. A klinikai patológiai vagy kórszövettani vizsgálatok során nem észleltek közvetlenül a perampanelnek tulajdonítható elváltozásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz

Povidon K-29/32

Mikrokristályos cellulóz

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz 2910

Talkum

Makrogol 8000

Titán-dioxid (E171)

FD&C Blue 2 indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buborékcsomagolás

7, 28, 84 és 98 tablettát tartalmazó kiszerelés

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia
Tel: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Nagy-Britannia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7, 28 és 98 db tabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 2 mg filmtabletta
perampanel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg perampanel tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fycompa 2 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás (PVC/alumínium buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 2 mg tableta
perampanel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7, 28, 84 és 98 db tabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 4 mg filmtabletta
Perampanel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg perampanel tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
84 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fycompa 4 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás (PVC/alumínium buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 4 mg tableta
perampanel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7 , 28, 84 és 98 db tabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 6 mg filmtabletta
perampanel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6 mg perampanel tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
84 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fycompa 6 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás (PVC/alumínium buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 6 mg tableta
perampanel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7, 28, 84 és 98 db tabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 8 mg filmtabletta
perampanel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

8 mg perampanel tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
84 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fycompa 8 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás (PVC/alumínium buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 8 mg tableta
perampanel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7, 28, 84 és 98 db tabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 10 mg filmtabletta
perampanel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg perampanelt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
84 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fycompa 10 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás (PVC/alumínium buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 10 mg tableta
perampanel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7, 28, 84 és 98 db tabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 12 mg filmtabletta
perampanel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12 mg perampanelt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
84 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fycompa 12 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás (PVC/alumínium buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fycompa 12 mg tableta
perampanel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Fycompa 2 mg filmtabletta
Fycompa 4 mg filmtabletta
Fycompa 6 mg filmtabletta
Fycompa 8 mg filmtabletta
Fycompa 10 mg filmtabletta
Fycompa 12 mg filmtabletta
perampanel

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fycompa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fycompa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Fycompa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fycompa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fycompa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fycompa egy perampanel nevű gyógyszert tartalmaz. Az úgynevezett antiepileptikumok, vagyis epilepszia elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az ismétlődő görcsrohamokkal járó epilepszia kezelésére szolgálnak. Azért írta fel Önnek kezelőorvosa, hogy csökkentse az elszenvedett görcsrohamok számát.

A Fycompa-t az epilepszia bizonyos formáinak kezelésére alkalmazzák 12 éves kort betöltött személyek esetében.

- Olyan görcsrohamok kezelésére szolgál, amelyek az agynak csak egy adott területét érintik (úgynevezett „parciális (részleges) görcsroham”).
- Ezt a parciális görcsrohamot esetenként olyan görcsroham követheti, amely az agy egészét érinti (úgynevezett „másodlagos generalizáció”).

2. Tudnivalók a Fycompa szedése előtt

Ne szedje a Fycompa-t:

- ha allergiás a perampanelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fycompa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha májproblémái, illetve közepesen súlyos vagy súlyos veseproblémái vannak.

Amennyiben súlyos májproblémái, illetve közepesen súlyos vagy súlyos veseproblémái vannak, nem szedheti a Fycompa-t.

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, mondja el kezelőorvosának, ha kórelőzményében alkoholizmus vagy gyógyszerfüggőség szerepel.

- A Fycompa szédülést vagy álmoságot okozhat, főképp a kezelés kezdetén.
- A Fycompa fokozhatja az elesés kockázatát, különösen az idős betegek esetében, de ez a betegségéből is adódhat.
- A Fycompa agresszív, dühös vagy erőszakos viselkedést idézhet elő. Szokatlan vagy szélsőséges változásokat okozhat a viselkedésben vagy a hangulatban is.

Ha ezek bármelyike előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Néhány, epilepszia elleni gyógyszerrel kezelt személynek olyan gondolatai támadtak, hogy ártani szeretne magának, vagy meg akarja ölni magát. Ha bármikor ilyen gondolatai támadnak, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Amennyiben a Fycompa szedése után a fentiek bármelyikét észleli (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Gyermekek

A Fycompa alkalmazása nem javasolt 12 év alatti gyermekek esetében. A biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok ebben a korcsoportban még nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Fycompa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható készítmények és a gyógynövénykészítmények is. A Fycompa bizonyos más gyógyszerekkel való együttes szedése mellékhatásokat okozhat, illetve befolyásolhatja a gyógyszerek hatását. Ne kezdjen más gyógyszert szedni, és ne hagyja abba más gyógyszerek szedését anélkül, hogy kezelőorvosával vagy gyógyszerészével megbeszélte volna.

- A görcsrohamok kezelésére alkalmazott egyéb antiepileptikumok, például karbamazepin, oxkarbazepin és fenitoin, befolyásolhatják a Fycompa hatását. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyen gyógyszereket szed jelenleg vagy szedett a közelmúltban, mert ebben az esetben lehetséges, hogy módosítani kell az adagot.
- A felbamát (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer) szintén befolyásolhatja a Fycompa hatását. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyen gyógyszereket szed jelenleg vagy szedett a közelmúltban, mert ebben az esetben lehetséges, hogy módosítani kell az adagot.
- Néhány egyéb gyógyszer, például a rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer), a hiperikum (orbáncfű) (enyhe szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszer), illetve a ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer) szintén befolyásolhatja a Fycompa hatását. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyen gyógyszereket szed jelenleg vagy szedett a közelmúltban, mert ebben az esetben lehetséges, hogy módosítani kell az adagot.
- Szájon át szedhető fogamzásgátlók (más néven „hormonális fogamzásgátlók”)
Közölje kezelőorvosával, ha Ön hormonális fogamzásgátlót szed. A Fycompa gyengítheti egyes hormonális fogamzásgátlók, például a levonorgesztrel hatását. A Fycompa szedése során más, biztonságos és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (például gumióvszert vagy spirált). Ezt a kezelést abbahagyását követő egy hónapig kell folytatnia. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik fogamzásgátló módszer lehet Önnek leginkább megfelelő.

A Fycompa egyidejű bevétele alkohollal

Alkohol fogyasztása előtt beszéljen kezelőorvosával. Epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek, köztük a Fycompa alkalmazása során óvatosan fogyasszon alkoholt.

- Ha alkoholt fogyaszt a Fycompa szedése során, csökkenhet az ébersége, és ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.
- A Fycompa szedése során fogyasztott alkohol erősítheti az esetleges düh, a zavartság és szomorúság érzését is.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosával vagy gyógyszerészével megbeszélte volna.

- Terhesség alatt a Fycompa nem javasolt.
- Alkalmazzon megbízható fogamzásgátló módszert, hogy megelőzze a terhességet a Fycompa-val való kezelés alatt. Ezt a kezelést abbahagyását követő egy hónapig kell folytatnia. A Fycompa gyengítheti egyes hormonális fogamzásgátlók, például a levonorgesztrel hatását. A Fycompa szedése során más, biztonságos és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (például gumióvszert vagy spirált). Ezt a kezelést abbahagyását követő egy hónapig kell folytatnia. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik fogamzásgátló módszer lehet Önnek leginkább megfelelő.

Nem ismert, hogy a Fycompa összetevői bejutnak-e az anyatejbe.

Kezelőorvosa mérlegelni fogja a szoptatás idején szedett Fycompa előnyeit és az Ön gyermekére nézve fennálló kockázatokat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg nincs tisztában azzal, hogy a Fycompa milyen hatással van Önre.

Mondja el kezelőorvosának, hogy epilepsziás megbetegedése milyen hatással van a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeire.

- A Fycompa szédülést vagy álmosságot okozhat, főként a kezelés kezdetén. Amennyiben ilyet tapasztal, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen eszközöket és gépeket.
- Alkohol fogyasztása a Fycompa szedése során erősítheti ezeket a hatásokat.

A Fycompa laktózt tartalmaz

A Fycompa laktózt (egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Fycompa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni?

A készítmény szokásos kezdő adagja naponta egyszer 2 mg, lefekvés előtt bevéve.

- Kezelőorvosa az Ön kezelésre adott válasza alapján, 2 mg-os lépésenként emelheti az adagot, egy 4 mg és 12 mg közötti fenntartó adagra.
- Ha enyhe vagy közepesen súlyos májproblémája van, az Ön által szedett adag nem haladhatja meg a napi 8 mg-ot, illetve az adagemelések között legalább 2 hétnek kell eltelnie.
- A Fycompa-ból ne vegyen be a kezelőorvosa által előírtnál többet. Eltarthat néhány hétig, amíg sikerül meghatározni a Fycompa Önnek megfelelő adagját.

Hogyan kell bevenni a készítményt?

A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A Fycompa-t étellel együtt vagy étkezések között is be lehet venni. A tablettát nem szabad összerágni, összetörni vagy kettéosztani. A tablettákat nem lehet pontosan elfelezni, mivel nincs rajtuk törővonal. Annak biztosítása érdekében, hogy Ön a teljes adagot megkapja, a tablettát egészben, szétrágás és porrá törés nélkül kell lenyelni.

Ha az előírtnál több Fycompa-t vett be

Ha az előírtnál több Fycompa-t vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát. Előfordulhat, hogy zavartságot, izgatottságot vagy agresszív viselkedést tapasztal.

Ha elfelejtette bevenni a Fycompa-t

- Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, akkor várja meg, amíg a következő adag esedékessé válik, majd folytassa a készítmény szedését a szokásos módon.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
- Ha a Fycompa-val való kezelésből kevesebb mint 7 napot hagyott ki, szedje tovább a tablettát kezelőorvosa eredeti utasítása szerint.
- Ha a Fycompa-val való kezelésből több mint 7 napot hagyott ki, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Ha idő előtt abbahagyja a Fycompa szedését

A Fycompa-t mindig a kezelőorvosa által javasolt ideig szedje. A készítmény szedését csak akkor hagyja abba, ha kezelőorvosa ezt javasolja Önnek. Kezelőorvosa lassan csökkentheti Önnél az adagot, hogy elkerülje a görcsrohamok visszatérését vagy súlyosbodását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány epilepszia elleni gyógyszerrel kezelt személynek olyan gondolatai támadtak, hogy ártani szeretne magának, vagy meg akarja ölni magát. Amennyiben Önnek bármikor ilyen gondolatai lennének, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 gyógyszert szedő személy közül több mint 1-et érinthetnek):

- szédülés érzése
- álmoság érzése (aluszékonyság vagy szomnolencia).

Gyakori mellékhatások (100 gyógyszert szedő személy közül több mint 1-et érinthetnek):

- fokozott vagy csökkent étvágy, testtömeg-gyarapodás
- agresszió, düh, ingerlékenység, szorongás vagy zavartság érzése
- járási nehézség vagy egyéb egyensúlyzavarok (mozgáskoordinációs zavar, járászavar, egyensúlyprobléma)
- lassú beszéd (dizartria)
- homályos látás vagy kettős látás (diplópia)
- forgó érzés (vertigó)
- hányinger
- hátfájás
- erős fáradtság érzése (kimerültség)
- elesés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fycompa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fycompa

A készítmény hatóanyaga a perampanel. 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg vagy 12 mg perampanelt tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag (2 mg-os és 4 mg-os tabletták):

Laktóz-monohidrát, alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz, povidon, magnézium-sztearát (E470b)

Tablettamag (6 mg-os és 8 mg-os, 10 mg-os és 12 mg-os tabletták)

Laktóz-monohidrát, alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz, povidon, mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat (2 mg-os, 4 mg-os, 6 mg-os, 8 mg-os, 10 mg-os és 12 mg-os tabletták)

Hipromellóz 2910, talkum, makrogol 8000, titán-dioxid (E171), színezékek*

*A színezékek:

2 mg-os tabletták: Sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)

4 mg-os tabletták: Vörös vas-oxid (E172)

6 mg-os tabletták: Vörös vas-oxid (E172)

8 mg-os tabletták: Vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)

10 mg-os tabletták: Sárga vas-oxid (E172), FD&C Blue 2 indigókármin alumínium lakk (E132)

12 mg-os tabletták: FD&C Blue 2 indigókármin alumínium lakk (E132)

Milyen a Fycompa külleme és mit tartalmaz a csomagolás

2 mg-os tabletták: ez a gyógyszer narancssárga, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E275”, másik oldalán „2” mélynyomású felirattal ellátott filmtabletta formájában kapható

4 mg-os tabletták: ez a gyógyszer piros, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E277”, másik oldalán „4” mélynyomású felirattal ellátott filmtabletta formájában kapható

6 mg-os tabletták: ez a gyógyszer rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E294”, másik oldalán „6” mélynyomású felirattal ellátott filmtabletta formájában kapható

8 mg-os tabletták: ez a gyógyszer lila, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E295”, másik oldalán „8” mélynyomású felirattal ellátott filmtabletta formájában kapható

10 mg-os tabletták: ez a gyógyszer zöld, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E296”, másik oldalán „10” mélynyomású felirattal ellátott filmtabletta formájában kapható

12 mg-os tableta: ez a gyógyszer kék, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „E297”, másik oldalán „12” mélynyomású felirattal ellátott filmtabletta formájában kapható

A Fycompa az alábbi kiszerelésekben kapható:

2 mg-os tableta - 7, 28 és 98 db tablettát tartalmazó kiszerelés
4 mg-os tableta – 7, 28, 84 és 98 db tablettát tartalmazó kiszerelés
6 mg-os tableta – 7, 28, 84 és 98 db tablettát tartalmazó kiszerelés
8 mg-os tableta – 7, 28, 84 és 98 db tablettát tartalmazó kiszerelés
10 mg-os tableta – 7, 28, 84 és 98 db tablettát tartalmazó kiszerelés
12 mg-os tableta – 7, 28, 84 és 98 db tablettát tartalmazó kiszerelés

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Nagy-Britannia
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

Gyártó

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 8600 1400
(Обединено кралство)

Magyarország

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
Egyesült Királyság

Česká republika

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

Malta

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 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) 20 8600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai Ltd.
Tel : + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(United Kingdom)

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 20 8600 1400
(Liebritānija)

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. +44 (0) 20 8600 1400
(Jungtinė Karalystė)

Österreich

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

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: +44 (0) 20 8600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal

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

România

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 20 8600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások
indoklása**

Tudományos következtetések

A Fycompa-ra vonatkozó gyógyszerbiztonsági jelentésről (PSUR) szóló PRAC (Farmakovigilancia Kockázatértékelési Bizottság) értékelő beszámolót figyelembe véve a PRAC tudományos következtetései a következők:

A jelen PSUR-ban közölt adatok elemzése nem mutatott olyan új biztonságossági aggályt, új biztonságossági szignált, illetve nemkívánatos eseményt, amely a perampanel aktuális Alkalmazási előírásában ne szerepelne megfelelően.

A PRAC úgy ítélte meg, hogy a FYCOMPA kockázata/előny mérlege összességében továbbra is kedvező.

Ugyanakkor az ezen időszak alatt ellenséges/agresszív viselkedés MedDRA SMQ kóddal jelentett 6 eset áttekintése után a PRAC úgy döntött, hogy az agresszív viselkedésre vonatkozóan az Alkalmazási előírás 4.4 pontjában már szereplő figyelmeztetést indokolt lenne módosítani az alábbiak szerint:

Agresszív viselkedés

Perampanel-kezelésben részesülő betegeknél agresszív és ellenséges viselkedésről számoltak be. Klinikai vizsgálatok során perampanellel kezelt betegeknél magasabb dózisok mellett nagyobb gyakorisággal jelentettek agressziót, dühöt és ingerlékenységet. A jelentett események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és a betegek állapota spontán módon vagy a dózis módosítása után rendeződött. Ugyanakkor néhány betegnél (a perampanellel végzett klinikai vizsgálatok során <1%-ban) megfigyeltek mások bántalmazásával kapcsolatos gondolatokat, fizikai támadást, illetve fenyegető viselkedést. Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét arra, hogy azonnal értesítsenek egy egészségügyi szakembert, ha jelentős változást észlelnek a beteg hangulatában vagy viselkedésmintájában. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a perampanel dózisát csökkenteni kell, illetve súlyos tünetek esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést.

Néhány esetben agresszív viselkedésről számoltak be, amely dóziszfüggő, mivel nagyobb dózisok mellett gyakrabban jelentették. Ezen események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és magától vagy a dózis módosítása után elmúlt. Néhány esetben azonban súlyos agresszív viselkedésről számoltak be, amely a kezelés abbahagyásához vezetett. Ezért be kell tartani a dózisesemelésre vonatkozó előírásokat (lásd 4.2 pont), és agresszív viselkedés tüneteinek tartós fennállása esetén mérlegelni kell a dózisesökkentést.

Ezek a változtatások a Betegtájékoztató 2. pontjába az alábbiak szerint kerültek be:

A Fycompa agresszív, dühös vagy erőszakos viselkedést idézhet elő. Szokatlan vagy szélsőséges változásokat okozhat a viselkedésben vagy a hangulatban is.

A jelen PSUR által lefedett időszak során nem derült ki új információ az engedélyezett javallatban tapasztalható hatásosságról és hatékonyságról.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása

A Fycompa-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a perampanel hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat mérlege a kísérőiratok javasolt módosításai függvényében kedvező.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja.